

VIVIANE DE HIROKI FLUMIGNAN ZÉTOLA

INVESTIGAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA NO PERÍODO RECENTE DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna. Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

CURITIBA
1997

Orientador: Prof. Dr. Lineu César Werneck
Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Pasquini
Profa. Dra. Rosana H. Scola

FICHA CATALOGRÁFICA

Zétola, Viviane de Hiroki Flumignan

Investigação de neuropatia periférica no período recente do
transplante de medula óssea / Viviane de Hiroki Flumignan Zétola.
-- Curitiba, 1997.

Dissertação (mestrado)--Departamento de Medicina Interna. Setor de
Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Área de concentração : Neurologia

Orientador: Lineu César Werneck

1.nervos periféricos. 2.eletromiografia. 3.transplante de medula óssea.

WL

500

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	IV
AGRADECIMENTOS	V
LISTA DE ABREVIATURAS	VII
LISTA DE TABELAS	VIII
LISTA DE FIGURAS	IX
RESUMO	X
ABSTRACT	XI

INTRODUÇÃO

1. TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (TMO)	01
1.1. Histórico	01
1.2. Técnica e Etapas do procedimento	04
1.3. Complicações pós-transplante de medula óssea	08
1.3.1. Complicações sistêmicas	08
1.3.2. Complicações neurológicas	15
1.3.3. Complicações neurológicas do Sistema Nervoso Central	16
1.3.4. Complicações neurológicas do Sistema Nervoso Periférico	18
2. TOXICIDADE DOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS	21
2.1. Neurotoxicidade das principais drogas utilizadas no TMO	21
2.2. Toxicidade do Sistema Nervoso	27
2.3. Toxicidade do Sistema Nervoso Periférico	28

3. NEUROPATIA PERIFÉRICA	30
--------------------------	----

OBJETIVOS	38
-----------	----

MATERIAL E MÉTODOS	39
--------------------	----

RESULTADOS	52
COMENTÁRIOS	59
CONCLUSÕES	70
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
ANEXOS :	
1.Protocolo de anamnese e exame físico	80
2.Termo de consentimento escrito	84
3.Distribuição dos pacientes	85
4.Distribuição dos dados laboratoriais significativos antes e após transplante	86
5.Distribuição dos pacientes no estudo da VCN antes e após transplante : nervo mediano motor	87
6.Distribuição dos pacientes no estudo da VCN antes e após transplante : nervo fibular profundo	88
7.Distribuição dos pacientes no estudo da VCN antes e após transplante : nervo tibial posterior	89
8.Distribuição dos pacientes no estudo da VCN antes e após transplante : nervo mediano sensitivo	90
9.Distribuição dos pacientes no estudo da VCN antes e após transplante : nervo sural	91

**“TRÊS PAIXÕES SIMPLES, MAS EXTRAORDINARIAMENTE PODEROSAS
REGERAM A MINHA VIDA : O ANSEIO DE AMOR, A BUSCA DE
CONHECIMENTOS E UMA PIEDADE IMENSA PELO SOFRIMENTO DO
GÊNERO HUMANO.”**

Bertrand Roussel

**Dedico esse trabalho aos meus pais, *Izidoro* e *Eiko*, e
especialmente ao meu marido *Paulo*, cujas demonstrações de amor e
confiança trouxeram-me serenidade para realizá-lo.**

AGRADECIMENTOS

É impossível traduzir em palavras todo o processo de uma dissertação de tese. Inúmeras pessoas se envolvem, trocando informações, conhecimentos e estímulos, e se tornam imprescindíveis para chegar-se a um bom resultado final. Não vou citá-las para não me estender demais. De modo geral, agradeço aos que conviveram comigo durante a realização deste trabalho pois, de uma forma ou de outra, todos contribuíram para que ele fosse possível.

Agradeço particularmente ao professor **Dr. Lineu Cesar Werneck**, que mais do que um sábio orientador, é o responsável pela minha opção profissional e exemplo de 'mestre'.

Ao professor **Dr. Ricardo Pasquini** minha profunda admiração pela força de seu trabalho, que não só viabiliza inúmeras conquistas e oportunidades de estudo, mas também permite um atendimento digno a todos os pacientes que necessitam do tratamento através do transplante de medula óssea.

Meus carinhosos agradecimentos à professora **Dra. Rosana Hermínia Scola**, amiga e incentivadora, que esteve presente em todos os momentos deste trabalho, desde a idealização, formatação até a correção final.

Agradecimentos ao **Dr. Marco Antonio Bitencourt** e à **Dra. Carmen Maria Sales Bonfim**, aos quais devo grande parte do material aqui contido.

Aos **Drs. Francisco Marcos Cunha, Leila Ferraz-de Paola e Rodrigo Gomes** agradeço a fundamental orientação na realização do estudo da condução nervosa.

Aos professores **Juarez Gabardo, Orlando Gobo e Monica Seccato** devo importante ajuda pela conferência final deste trabalho, na revisão estatística, gramatical e tradução, respectivamente.

Às enfermeiras **Euza Tieme Toyonaga Ortega e Leomar Albini**, e demais do **Corpo de Enfermagem**, às **secretárias Priscila Pizzatto, Ângela Maria Passos e Vilma Côrtes** e **assistentes sociais** da Unidade de Transplante de Medula Óssea da UFPR, meus especiais agradecimentos pelo auxílio e colaboração.

Aos **professores e colaboradores do Serviço de Neurologia do HC da UFPR** meus sinceros agradecimentos pelo estímulo durante minha vida acadêmica.

Agradeço ainda ao **Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico** (CNPq) pela concessão da bolsa de estudos para a pesquisa.

Finalmente, mas não menos importante, quero registrar minha gratidão ao **paciente**, que ao depositar confiança e tolerabilidade, permitiu desvendar dúvidas e ampliar meus conhecimentos.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS - anemia aplástica severa
BUS - bussulfan
CFA - ciclofosfamida
CMV - citomegalovírus
COLS - colaboradores
CSA - ciclosporina A
CTC - corticoesteróide
DECH - doença do enxerto contra hospedeiro
DECH-a - doença do enxerto contra hospedeiro aguda
DECH-c - doença do enxerto contra hospedeiro crônica
DVOH - doença veno-oclusiva hepática
ENMG - eletroneuromiografia
EV - via endovenosa
HC - Hospital de Clínicas
HLA - antígeno leucocitário humano
LLA - leucemia linfocítica aguda
LMA - leucemia mielóide aguda
LMC - leucemia mielóide crônica
LPV - limiar de percepção vibratória
MDS - mielodisplasia
MTX - methotrexate
M/S - metro por segundo
PAMC - potencial de ação muscular composto
PANC - potencial de ação de nervo composto
PAN - potencial de ação de nervo sensitivo puro
PUVA - psoralen + raio ultra-violeta
SNC - sistema nervoso central
SNP - sistema nervoso periférico
TMO - transplante de medula óssea
TTO - tratamento
UFPR - Universidade Federal do Paraná
VCN - velocidade de condução nervosa
VO - via oral
VP-16 - etoposide

LISTA DE TABELAS

1	Indicações para o TMO	3
2	Graduação clínica dos órgãos comprometidos pela DECH-aguda	10
3	Graduação histológica dos principais órgãos envolvidos na DECH-aguda	10
4	Estadiamento clínico da DECH-aguda	10
5	Toxicidades do regime de altas doses no suporte do TMO	14
6	Causas de sintomas neurológicos em pacientes sob quimioterapia	28
7	Dados de identificação dos pacientes	41
8	Drogas utilizadas no condicionamento	41
9	Drogas utilizadas na imunossupressão	42
10	Distribuição dos pacientes conforme regime de condicionamento e imunossupressão.	43
11	Graduação do exame de força muscular e reflexos tendinosos profundos	44
12	Graduação do exame de sensibilidade	45
13	Fatores predisponentes para neuropatia periférica	53
14	Alterações do exame neurológico	54
15	Índices de significância na análise do exame neurológico pré e pós TMO	54
16	Índices significativos na análise sérica dos exames laboratoriais	55
17	Limiar de Percepção Vibratória	55
18	Análise da Velocidade de Condução Nervosa	56
19	Características Eletrofisiológicas na Degeneração Axonal e Desmielinização Segmentar	68

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 : Potencial de ação composto do nervo motor	34
FIGURA 2 : Potencial de ação do nervo sensitivo	34
FIGURA 3 : Palestesiômetro - Voltímetro	51
FIGURA 4 : Palestesiômetro	51

RESUMO

O transplante de medula óssea tem se desenvolvido, principalmente nas últimas duas décadas, como um importante método de tratamento para anemia aplástica e para uma variedade de doenças hematológicas, linforeticulares, tumores, erros inatos de metabolismo e doenças imunológicas. Infelizmente existem riscos inerentes a esse procedimento, e complicações neurológicas têm sido diagnosticadas em 59 a 79% dos casos. A afecção de nervos periféricos tem sido relacionada à toxicidade das terapias utilizadas para a preparação e sustentação deste procedimento. Realizamos o presente estudo a fim de verificar a incidência de neuropatia periférica em pacientes no período recente do transplante de medula óssea.

Investigamos prospectivamente a incidência de neuropatia periférica em 43 pacientes através do estudo da velocidade de condução nervosa realizado antes e após o transplante de medula óssea, durante os primeiros 90 dias do procedimento. A duração e doença de base, sexo, média de idade, sintomatologia clínica, níveis séricos de creatinoquinase, glicemia, albumina e creatinina foram analisados. Realizou-se teste de limiar de sensibilidade vibratória utilizando palestesiômetro. Foram estudadas as velocidades de condução nervosa nos nervos mediano motor, fibular, tibial, mediano sensitivo e sural.

Apesar de obtermos alterações significativas na duração do potencial composto proximal do nervo mediano motor, na amplitude distal do nervo tibial posterior e na amplitude proximal do nervo sural, não houve correlação clínica. Acreditamos que o esquema de drogas utilizadas atualmente nesse serviço não provoca toxicidade neurológica periférica no período recente do transplante de medula óssea.

ABSTRACT

Peripheral neuropathy investigation in the early stage of Bone Marrow Transplantation

Over the last decade BMT has developed into an important treatment method for aplastic anemia and a variety of hematologic and lympho-reticular diseases, solid malignancies, inborn errors of metabolism and deficiency diseases. Unfortunately, the procedure carries a significant risk for neurological complications (59-79%). The peripheral nerve complications, however, are rare and may be secondary to the therapy to avoid rejection. At any rate, it has been postulated that early diagnosis of such complications may lead to drug adjustments or a complete change in the therapeutic scheme. This particular scenario was analysed in patients who were submitted to BMT in order to verify whether the drugs used in the early stage of bone marrow transplantation (BMT) could induce peripheral neuropathy.

Forty-three patients with several hematological diseases in the early stage of BMT were prospectively studied. All patients underwent a complete neurological examination, vibratory sense perception test, and nerve conduction study both before and after the BMT (admission time : approximately. 90 days.). The following nerves were studied : median, peroneal, posterior tibial (motor), median and sural (sensitive). The nerve conduction study included latency, amplitude and duration, as well as both compound muscle action and sensory nerve action potential, plus nerve conduction velocity. Most patients were in busulphan, cyclophosphamide, cyclosporine A and methotrexate. Serum levels of creatine kinase, creatinine, albumin and glucose were analyzed.

Ages varied from 12 to 52 (mean: 28.58 years old; among which 34.9% were female and 65.1% male patients). The mean disease duration was 1.33 years. The nerve conduction study showed only non-specific abnormalities which, by themselves, are not sufficient to diagnose peripheral neuropathy during the early stage of BMT.

INTRODUÇÃO

1. TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

1.1. HISTÓRICO

As tentativas de utilizar a medula óssea com objetivos terapêuticos iniciaram em 1891 com Brown-Sequard e d'Arsonval pela administração via oral da medula. Foi somente em 1939 que Osgood, Riddle e Mathews descreveram experimentalmente a primeira injeção endovenosa de medula óssea para o tratamento de anemia aplástica [apud Santos, 1983]. Lorens, em 1951, demonstrou que ratos e cobaias foram protegidos da irradiação letal pela administração parenteral de medula óssea singênica. Durante esta mesma década, no entanto, muitos trabalhos chamaram a atenção para distúrbios intestinais, perdas de peso e lesões de pele que seguiam-se aproximadamente os cem dias após o transplante, sendo inicialmente descritos como 'doença secundária' [apud Santos, 1983]. Iniciavam-se nesse período os primeiros passos do conhecimento da denominada doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), ainda considerada, atualmente, a principal complicação do transplante.

A primeira infusão endovenosa de medula óssea no homem ocorreu em 1957 pelo grupo de estudos de Seattle [Thomas & Loeghte, 1957]. Entre 1951 e 1967 houve 203 transplantes de medula óssea (TMO) alogênicos em humanos,

que, devido principalmente ao desconhecimento do complexo maior de histocompatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA), hoje sabidamente localizado no cromossomo 6, não obtiveram boas respostas, culminando na perda do entusiasmo por esse procedimento [Bortin,1970; Santos,1979]. Nos últimos 20 anos, no entanto, os avanços nos cuidados gerais, a produção de novos antibióticos, bem como o conhecimento do valor preditivo dos testes de histocompatibilidade resultaram em importantes avanços nessa área [Bortin,1970; Forman,1990]. O TMO tornou-se tratamento de escolha para uma série de doenças malignas hematológicas, não-hematológicas, genéticas e imunológicas [Cheson et al,1989; Tabak,1991; Foucar & Dyck,1992; Pasquini,1992] - (tabela 1). Aproximadamente 20.000 TMO alogênicos já foram realizados, sendo atualmente considerado o segundo transplante de órgão mais freqüente.

O primeiro transplante no Brasil foi realizado em 1979, no Hospital de Clínicas da UFPR (HC-UFPR), pioneiro também na América Latina, tendo atualmente uma casuística aproximada de 800 transplantes realizados. Hoje este hospital encontra-se entre os principais centros mundiais capazes de realizar mais de 100 transplantes por ano. O Serviço de TMO do HC-UFPR também foi o primeiro da América Latina a utilizar células tronco do sangue de cordão umbilical para transplante alogênico e o primeiro a instalar um programa de transplante com doadores não-aparentados.

TABELA 1 : INDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA
(Pasquini,1992)

1. neoplasias malignas	2. doenças não malignas
<ul style="list-style-type: none"> -Leucemia mielocítica aguda -Leucemia linfocítica aguda -Leucemia mielóide crônica -Doença de Hodgkin -Linfoma não-Hodgkin -Mielodisplasia -Mieloma múltiplo -Tumores sólidos <ul style="list-style-type: none"> neuroblastoma sarcoma de Ewing adenocarcinoma de mama glioblastoma multiforme carcinoma de testículo 	<ul style="list-style-type: none"> -Adquiridas <ul style="list-style-type: none"> anemia aplástica severa hemoglobinúria paroxística noturna mielofibrose -Congênitas/Genéticas <ul style="list-style-type: none"> imunodeficiências defeitos hematológicos defeitos ósseos mucopolissacaridose mucopolipidose doença dos lisossomas

ENFERMIDADES CONGÊNITAS/GENÉTICAS

<p>1. Imunodeficiências</p> <ul style="list-style-type: none"> -imunodeficiência combinada severa -imunodeficiência combinada -síndrome de Wiskott Aldrich <p>2. Doenças hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> -anemia de Fanconi -anemia de Blackfan-Diamond -disceratose congênita -talassemia maior -anemia falciforme -tromboastenia de Glanzmann -doença granulomatosa crônica -neutropenia congênita -síndrome de Chediak Higashi 	<p>3. Osteopetrose</p> <p>4.Mucopolissacaridose</p> <ul style="list-style-type: none"> -síndrome de Hunter tipo I -síndrome de Hurler tipo II -síndrome de San Felipo tipo III -síndrome de Morquio tipo IV -síndrome de Maroteaux-Lamy tipo IV <p>5. Mucolipidose</p> <ul style="list-style-type: none"> -leucodistrofia metacromática -adrenoleucodistrofia <p>6. Doenças do lisossomas</p> <ul style="list-style-type: none"> -síndrome de Lesch-Nyhan -doença de acúmulo de glicogênio tipo IIa -doença de Gaucher -doença de Niemann-Pick
--	---

1.2. TÉCNICA E ETAPAS DO TMO

Os procedimentos para a realização do TMO são considerados simples, visto que não há necessidade de incisões. A medula óssea do doador é infundida por via endovenosa no paciente como descreveremos a seguir.

As células hematopoiéticas utilizadas no TMO podem ser obtidas de três principais formas. A **medula óssea alogênica** provém tanto de um doador aparentado como não aparentado, desde que o HLA seja idêntico. Pode ser utilizada a própria medula óssea, ou células tronco hematopoiética de sangue periférico ou, ainda, células tronco do sangue de cordão umbilical. O TMO alogênico é a forma de transplante mais comum. A **medula óssea singênica** é obtida de um irmão gêmeo univitelino e a **medula óssea autóloga** é obtida do próprio paciente e mantida em condições de viabilidade por criopreservação (-180 °C). Também podem ser usadas células tronco hematopoiética de sangue periférico.

As células tronco de sangue periférico, tanto para transplantes alogênicos como autólogos, são obtidas por meio de aféreses, podendo ter sido feita ou não estimulação prévia do doador, utilizando-se fatores de crescimento hematopoiético ou quimioterapia [van der Meer et al,1984; Tabak,1991].

Existem vantagens e desvantagens associadas a cada tipo de transplante. No TMO autólogo a desvantagem é a perda do efeito imunológico chamado “graft versus tumor” acarretando uma maior incidência de recidiva [Tabak,1991; Schiller

& Gale,1993]. No TMO alogênico a maior limitação consiste em se encontrar um doador HLA compatível, o que acontece somente em 30% dos casos [Vose & Armitage,1992].

Para a realização de um transplante alogênico, após ter sido selecionado um doador, seguem-se as seguintes fases:

A. condicionamento : corresponde aos sete ou oito dias que antecedem a infusão da medula óssea. É o período destinado à ablação da medula óssea do receptor e à inibição da sua imunidade. O condicionamento pode ser feito com a combinação de quimioterápicos em doses mieloablativas ou com a combinação de quimioterápicos e irradiação, que pode ser corporal total ou linfonodal total. Também é neste período que se inicia o uso de imunossupressores que serão usados durante alguns meses pós-TMO.

B. infusão do enxerto : é o dia do transplante propriamente dito, chamado de dia zero. A medula óssea é obtida das cristas ilíacas anteriores e posteriores do doador previamente selecionado que, sob anestesia geral ou peridural, é submetido a múltiplas aspirações (150 a 200) para se obter um volume total de medula equivalente a 10 ou 15 ml/Kg do receptor. Este material é coletado em meios apropriados, filtrado 2 vezes, manipulado para retirar as hemáceas ou

plasma, caso haja incompatibilidade ABO ou RH entre doador e receptor, e infundido no receptor por via venosa, durante 4 a 6 horas.

C. período de pancitopenia : corresponde à fase na qual ocorre queda na contagem celular determinada pelo regime de condicionamento. Sua duração varia de 15 a 28 dias. Além da pancitopenia, é também nesta fase que ocorrem as principais complicações tóxicas do condicionamento, como a mucosite e a doença veno-oclusiva hepática (DVOH). Devido a profunda neutropenia e trombocitopenia, há um grande risco de infecções e sangramentos, tornando imprescindível o uso de grande quantidade de hemoderivados e antibióticos. Outras medidas de suporte como a nutrição parenteral total e medidas universais de isolamento, se fazem obrigatórias. Em alguns casos selecionados podem ser utilizados fatores de crescimento hematopoiético para reduzir o período de pancitopenia [Antman et al,1988; Tabak,1991].

D. 'pega' do enxerto ou recuperação medular : considera-se como 'pega' quando o número de neutrófilos chega a 500 por dois dias consecutivos. A 'pega' do enxerto varia de 15 a 28 dias, com média no 21º dia. Se não ocorrer aumento de neutrófilos até o 36º dia, considera-se como falha primária do enxerto e uma segunda infusão de células tronco deve ser considerada. As células tronco

inicialmente alojam-se no pulmão e crescem nas cavidades medulares em torno de 3 a 4 semanas, iniciando uma hematopoiese auto-sustentada.

E. imunossupressão : o uso de drogas imunossupressoras, especialmente a ciclosporina-A (CSA), inicia-se já no dia -1 do condicionamento e o tempo de uso é variável, dependendo da doença básica e do desenvolvimento ou não de DECH, mas nunca menor que 6 meses. Os agentes imunossupressores são utilizados com o objetivo de prevenir a DECH e evitar a rejeição do enxerto.

1.3.COMPLICAÇÕES PÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

1.3.1.COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS

Embora o TMO tenha se tornado tratamento de escolha para inúmeras afecções, diversas complicações podem se desenvolver seguindo o TMO, didaticamente divididas em [Santos,1979] :

- A. toxicidade**
- B. rejeição ou falência do enxerto**
- C. doença enxerto contra hospedeiro aguda e crônica**
- D. infecções oportunistas**

A mucosite é o efeito tóxico mais freqüente após o condicionamento e classifica-se em quatro graus dependendo de sua gravidade, podendo envolver todo o tracto gastrointestinal. Os casos mais severos obrigam o uso de analgésicos opióides e nutrição parenteral, além de significar a ruptura de uma das barreiras naturais contra infecções, favorecendo episódios de bacteremia ou fungemia. Outra complicação tóxica de extrema importância é a DVOH, caracterizada pela trombose de pequenas veias do fígado, podendo acarretar insuficiência hepática. Sua incidência varia entre 2 e 50% dos casos e acomete especialmente pacientes que receberam muita quimioterapia previamente ao TMO. O quadro é fatal em aproximadamente 30% dos pacientes acometidos, contribuindo significativamente para o fracasso do procedimento [Shulman &

Hinterberger,1987; Tabak,1991]. A toxicidade secundária a drogas serão discutidas a parte.

A rejeição do enxerto é um fenômeno no qual após o início do funcionamento, dias ou semanas, a contagem de células do sangue periférico cai subitamente e a biópsia de medula mostra ausência de elementos hematopoiéticos. Entre as causas de rejeições estão as sensibilizações por transfusões prévias que ocasionam uma resposta imunológica de rejeição, poucas ou defeituosas células pluripotentes e a própria recidiva da doença. Em alguns casos, como no transplante da anemia aplástica severa (AAS), pode-se tentar resgatar o enxerto com terapia imunossupressora intensa ou ainda tentar um segundo transplante [Vose & Armitage,1992].

A DECH, que é uma peculiaridade dos transplantes alogênicos, representa a maior complicação nos pacientes submetidos ao TMO. Pode ocorrer na fase aguda e/ou crônica, sendo decorrente da resposta imunológica das células linfóides do doador (enxertadas) contra os tecidos do hospedeiro, resultando na destruição de seus tecidos normais [Vose & Armitage,1992]. Sua gravidade influencia significativamente a sobrevida pós-transplante [Herve,1991].

A DECH aguda (DECH-a) pode ocorrer desde a pega do enxerto até o dia +100 pós-TMO e sua frequência estimada é de 20 a 50% dos TMO compatíveis e 50 a 80% dos não totalmente compatíveis [Sullivan,1991]. A DECH-a caracteriza-se principalmente pelo comprometimento da pele, fígado e intestino, sendo que o

estadiamento clínico baseia-se na sua intensidade, conforme mostram as tabelas 2, 3 e 4 [Vogelsang,1990].

TABELA 2: Graduação clínica dos órgãos comprometidos pela DECH-a

Estadio	PELE	FIGADO	INTESTINO
1	lesão maculopapular < 25% da superfície corporal	bilirrubina entre 2-3 mg/dl	diarréia 500-1000 ml/dia
2	lesão maculopapular 25-50% da superfície corporal	bilirrubina entre 3-5 mg/dl	diarréia 1000-1500 ml/dia
3	eritrodermia generalizada	bilirrubina entre 6-15 mg/dl	diarréia >1500 ml/dia
4	descamação e bolhas	bilirrubina > 15 mg/dl	dor ou íleo paralítico

TABELA 3 : Graduação histológica dos principais órgãos envolvidos na DECH-a

Grau	PELE	FÍGADO	INTESTINO
I	degeneração vacuolar da camada basal	menos de 25% dos ductos interlobares comprometidos	necrose isolada de células epiteliais
II	presença de corpos eosinofílicos	comprometimento de 25-50% dos ductos	necrose de glândulas
III	separação dermo-epidérmica	comprometimento de 50-75% dos ductos	desnudação microscópica focal
IV	desnudação dermo-epidérmica franca	comprometimento de mais de 75% dos ductos	desnudação difusa

TABELA 4: Estadiamento clínico da DECH-a

Estadio	COMPROMETIMENTO ORGÂNICO
I	apenas pele (grau 2 ou maior), confirmada por histologia
II	pele grau 1-3; fígado e/ou intestino grau 1
II o	apenas fígado ou intestino, com pele normal
II s	pele grau 4, sem comprometimento de fígado ou intestino
III	pele grau 2-4 / fígado e/ou intestino grau 2-4. Apenas um órgão com comprometimento superior ao grau 3
IV	pele grau 3-4, fígado e/ou intestino grau 2-4. Dois ou mais órgãos grau 3.

A forma mais eficaz para a prevenção da DECH-a consistiria na depleção de linfócitos T do enxerto, cuja técnica implica em maior taxa de rejeição e de recidiva [Tabak,1991; Schiller & Gale,1993]. Opta-se atualmente pelo uso preventivo da ciclosporina-A (CSA), associada ao methotrexate (MTX) e/ou corticóide (CTC) [Deeg et al,1985; Storb et al,1989; Tabak,1991]. O uso de globulina antitimocítica e anticorpos monoclonais tem sido descrito no tratamento [Tabak,1991]. Além do próprio envolvimento sistêmico da DECH-a, o seu aparecimento resulta em severa deficiência imunológica, que pode provocar sérias infecções. Aparentemente o sistema nervoso não é envolvido primariamente na DECH-a [Nelson & McQuillen,1988; Rouah et al,1988].

A DECH crônica (DECH-c) decorre da resposta imune no período compreendido entre o 100° - 400° dia pós-transplante [Sullivan,1991] e é também mediada pelas células T da medula óssea do doador [Atkinson,1990]. Sua incidência varia entre 30 a 50% dos pacientes submetidos ao TMO alogênico [Atkinson,1990; Schiller & Gale,1993], não sendo necessária a ocorrência prévia da DECH aguda [Sullivan,1991], muito embora seus fatores de risco sejam coincidentes [Schiller & Gale,1993]. Identifica-se por uma síndrome que tem características em comum com desordens autoimunes que envolvem múltiplos sistemas, especialmente a esclerodermia [Ferrara & Deeg,1991]. O envolvimento da pele, mucosa, boca, fígado, olho, esôfago e trato respiratório superior são os mais comuns [McDonald et al,1986; Shulman & Hinterberger,1987;

Atkinson,1990]. O tratamento baseia-se na imunossupressão e é induzido por drogas como CTC (prednisona), CSA, globulina antitimocítica, talidomida e PUVA [Vogelsang et al,1986; Atkinson,1990; Sullivan,1991; Tabak,1991; Vogelsang et al,1992; Lopez et al,1993; Schiller & Gale,1993, Cole et al,1994]. Atualmente, a combinação de agentes para a imunossupressão parece ser superior ao uso de agentes simples ou outras terapias alternativas.

O TMO apresenta muitas particularidades em relação aos outros tipos de transplantes. Os pacientes são severamente imunossuprimidos, não somente devido à doença de base, mas também por causa do regime preparatório ablativo. Após o transplante, os pacientes mantêm-se granulocitopênicos até a nova medula funcionar. Conseqüentemente, a reconstituição imunológica completa só ocorre alguns meses pós-transplante. Durante todo este período há intensa vulnerabilidade a infecções bacterianas (*principalmente gram negativos*), fúngicas e a reativações de agentes virais como o Herpes simples, Varicela-zoster e Citomegalovírus (CMV).

A pneumonite intersticial, que ocorre principalmente entre os dias +50 e +150, representa uma complicação de grande morbidade e mortalidade [Emanuel et al,1988; Weiner,1987; Crawford & Meyers,1991; Tabak,1991]. Sua etiologia é multifatorial, podendo-se citar a toxicidade pulmonar do regime de condicionamento, a lesão pulmonar causada pelo emprego de drogas previamente ao TMO e a resposta pulmonar à sepsis [Crawford & Meyers,1991].

A mortalidade estimada durante os primeiros 100 dias pós-TMO é de 20 a 25% nas séries examinadas [Vose & Armitage,1992]. Na tabela 4, apresentamos uma análise de estudos realizados entre 1978 e 1988, que revela as principais toxicidades encontradas no TMO [Cheson et al,1989].

O regime ideal de condicionamento e imunoprofilaxia, bem como o tratamento ideal da DECH ainda estão por ser definidos. Trabalhos multicêntricos são constantemente realizados neste sentido, visando avaliar a combinação de drogas que obtenha o melhor resultado com menor índice de efeitos colaterais [Cheson et al,1989]. O futuro, no entanto, parece avançar no sentido do desenvolvimento de técnicas de imunomodulação [Sullivan et al,1990].

TABELA 5 : Toxicidades do regime de altas doses no suporte do TMO

(Cheson et al,1989)

PELE descamação rash maculopapular exantema eritematoso hiperpigmentação alopecia	SISTEMA RESPIRATÓRIO edema pulmonar hemorragia pulmonar** fibrose pulmonar** pneumonite intersticial idiopática*** pneumonias infecciosa**
MUSCULOESQUELÉTICO artralgias	SISTEMA GASTROINTESTINAL náuseas e vômitos* diarréia anorexia perda de peso mucosite* estomatite* ascite hemorragia gastrointestinal*** esofagite* síndrome de Mallory-Weiss* úlceras gástrica e duodenal íleo colecistite hepatite* falência hepática*** doença hepática veno-oclusiva**
HEMATOLÓGICO mielosupressão e aplasia*** trombocitopenia autoimune anemia hemolítica autoimune	SISTEMA GENITOURINÁRIO insuficiência renal cistite hemorrágica* sangramento vaginal infecção do trato urinário falência renal**
SISTEMA NERVOSO crises convulsivas polineuropatias paralisia de nervos cranianos encefalopatia** encefalomielite* meningite hemorragia cerebral** alterações mentais e comportamentais miastenia gravis	COMPLICAÇÕES INESPECÍFICAS septicemia** hemorragia interna de causa desconhecida**
SISTEMA CARDIOVASCULAR arritmias cardíacas cardiomiopatia** cardite** cardiopatia congestiva trombose venosa falência cardíaca* hipotensão	

*dose limitante

**mortes relacionadas

***dose limitante e toxicidade fatal

1.3.2. COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

Complicações neurológicas nos pacientes submetidos ao TMO ainda são freqüentes, principalmente relacionadas ao transplante alogênico devido à necessidade da imunossupressão crônica [Snider et al,1994]. A incidência depende da série examinada, apresentando uma variação entre 20 e 70%, e são causas de óbito em aproximadamente 6 a 18% dos casos [Witznitzer et al,1984; Patchell et al,1985a; Davis & Patchell,1988; Furlong & Gallucci,1994; Graus et al,1996; Zétola et al,1996].

O sistema nervoso pode sofrer injúrias, durante o curso do TMO, através de diversos mecanismos :

- A.**pelos efeitos colaterais da quimioterapia e/ou irradiação no período pré-transplante (regime de condicionamento)
- B.**pelas infecções que ocorrem principalmente no período de imunodeficiência pós-transplante
- C.**como resultado de terapias administradas para o controle da DECH
- D.**secundário à falência de outros sistemas que comumente também produzem disfunção do sistema nervoso central.
- E.**pelo comprometimento da própria doença de base.

1.3.3.COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema nervoso central (SNC) é freqüentemente o mais acometido. Sinais genéricos como sonolência e crises convulsivas são comuns . No entanto, sinais neurológicos focais podem também estar presentes e sugerir lesões localizadas.

As complicações neurológicas centrais são as mais freqüentes, e incluem as encefalopatias metabólicas (9-37%), as lesões cérebrovasculares (8-28%) e as infecções (7-14%) [Wiznitzer et al,1984; Patchell et al,1985a; Davis & Patchell,1988; Furlong & Gallucci,1994; Graus et al,1996; Zétola et al,1996].

As desordens encefálicas são determinadas por diversos fatores como hipóxia/isquemia, falência hepática, distúrbios metabólicos, falência renal ou a falência de múltiplos órgãos e sistemas [Davis & Patchell,1988; Graus et al,1996]. O uso de quimioterapia intratecal, intracarotídea ou ainda a instilação direta de quimioterápicos intracranialmente associam-se a esse comprometimento cognitivo. A leucoencefalopatia também foi descrita em pacientes submetidos à administração de quimioterapia intratecal, irradiação cerebral ou ambas [Thompson et al,1986].

As complicações cérebrovasculares são relativamente freqüentes após o TMO. A incidência de infartos cerebrais varia de 4 a 13% nas autópsias [Patchell,1994; Wiznitzer et al,1984; Patchell et al,1985b], tendo como principal associação endocardite infecciosa ou não infecciosa (marântica). Embora a razão

para o aumento da prevalência da endocardite marântica nos transplantados seja desconhecida, parece existir associação aos estados de hipercoagoabilidade, como a coagulação intravascular disseminada [Patchell et al,1985b; Jerman & Fick,1986; Rogers et al,1987]. O período prolongado de trombocitopenia e as anormalidades da coagulação que freqüentemente seguem-se ao TMO parecem ser os principais determinantes das hemorragias cerebrais. A severa refratariedade à infusão plaquetária foi a única variável significativa na série descrita por Graus e cols para o desenvolvimento de hematoma subdural [Graus et al,1996].

Aproximadamente 5 a 10% dos pacientes transplantados desenvolvem uma infecção no sistema nervoso central em alguma etapa após o transplante com 44 a 77% resultando em morte. Ocorrem geralmente nos períodos que compreendem a granulocitopenia e a imunossupressão, prevalecendo inicialmente as bactérias, vírus e fungos e posteriormente as infecções parasitárias. Embora uma variedade de agentes tenha sido descrita em pacientes transplantados, a *Listeria monocytogenes*, o *Cryptococcus neoformans* e o *Aspergillus fumigatus* causam mais que 80% das infecções centrais. As encefalites virais são raras [Wiznitzer et al,1984; Patchell et al,1985a]. A manifestação usual da doença herpética, comum reativação nos imunossuprimidos, é a forma localizada do herpes zoster [Wiznitzer et al,1984].

Embora raros, casos de toxoplasmose cerebral foram relatados no período tardio pós-TMO [Löwenberg et al,1983; Jehn et al,1984].

1.3.4.COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

As lesões periféricas decorrentes do TMO não são freqüentes. Os relatos associam-se principalmente à toxicidade das drogas quimioterápicas.

Quadros de **polimiosite** [Nelson & McQuillen,1988; Reyes et al,1983]; **miastenia grave** [Bolger et al,1986; Nelson & McQuillen,1988; Grau et al,1990; Shimoda et al,1994; Adams et al,1995] e **polineuropatia inflamatória desmielinizante** [Greenspan et al,1990; Hagensee et al,1994; Adams et al,1995] foram descritos associados a DECHc, cujas características clínicas não foi possível distinguir das formas idiopáticas. Outros relatos, no entanto, não coincidiram com a DECH [Bashir et al,1992; Myers & Williams,1994]. Inúmeras hipóteses que incluíram toxicidade do condicionamento (drogas como aracnósídeo-C, cisplatina e vincristina) [Bashir et al,1992; Myers & Williams,1994], infecção viral por CMV em atividade [Schmitz & Enders,1977; Perry et al,1994] e ainda síndromes paraneoplásicas foram atribuídas aos relatos; no entanto, ainda não foi firmada qualquer relação com infecção ou mesmo com a imunossupressão.

Os relatos de neuropatias periféricas associam-se freqüentemente à exposição de toxinas como as drogas quimioterápicas e o tratamento da DECH

[Wiznitzer et al,1984; Maguire et al,1989; Greenspan et al,1990; Vogelsang et al,1992; Amato et al,1993], que com algumas exceções, parecem produzir uma degeneração axonal de predomínio distal no decorrer do seu uso ou de acordo com a dosagem utilizada.

As descrições de polineuropatias, bem como de disfunção isolada de nervos periféricos associada ao herpes zoster ou a DECH severa aproximam-se de 25% nas séries com grande amostragem [Wiznitzer et al,1984; Furlong & Gallucci,1994; Graus et al,1996; Zétola et al,1996].

No estudo de Wiznitzer e cols (1984), a lesão de nervos periféricos ocorreu em 14 de 57 pacientes: sete apresentaram herpes zoster dorsal, um manifestou uma mononeurite múltipla com envolvimento dos nervos peroneal e cutâneo lateral da coxa, relacionada à DECH severa. Os restantes envolveram nervos cranianos.

Furlong e cols (1994) detectaram 5 casos de neuropatia periférica entre 200 pacientes submetidos ao TMO. Curiosamente descreveram uma maior prevalência no período pré-transplante. Embora com ressalvas de limitações metodológicas, este estudo sugere uma relação temporal com a toxicidade do período de condicionamento.

Na série de Graus e cols (1996), 3 de 425 pacientes apresentaram lesões de nervos periféricos. Em dois desses casos, a neuropatia ocorreu secundariamente à hemorragia intraneural durante o período de trombocitopenia

severa com sangramento em múltiplos órgãos. O terceiro caso apresentou uma neuropatia de plexo braquial no dia +11, coincidente com manifestação aguda de pele da DECH, e foi definida como uma amiotrofia neurálgica. Neste estudo foram consideradas somente as alterações clinicamente significantes e excluídas as manifestações localizadas cutâneas do herpes zoster, o que justifica a baixa ocorrência de complicações periféricas.

Recente revisão no Serviço de TMO do Hospital de Clínicas da UFPR analisou 662 pacientes, dos quais 76 (11.5%) apresentaram complicação do sistema nervoso periférico. A principal incidência deveu-se ao comprometimento pelo herpes zoster em 66 (86%) dos casos. Foram descritos quatro casos de polineuropatia, dois de dermatopolimiosite, dois de miotonia sem etiologia definida, um paciente com polirradiculopatia e uma mononeuropatia do túnel carpeano [Zétola et al,1996].

2.TOXICIDADE DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

2.1.NEUROTOXICIDADE DAS PRINCIPAIS DROGAS UTILIZADAS NO TMO

Os regimes preparatórios para o TMO devem envolver diversas propostas. O condicionamento deve remover os elementos hematopoiéticos do espaço medular para permitir que este seja ocupado pelas células do doador, bem como suprimir a resistência imunológica para permitir o enxerto e erradicar a malignidade ou as células anormais. A imunoprofilaxia por sua vez deve ser utilizada com o intuito de dar seqüência à imunossupressão, evitando a rejeição e promovendo a profilaxia da DECH. Diversos esquemas de drogas já foram utilizados com esses fins, sendo que alguns deles foram substituídos devido a suas toxicidades [Watkins & Griffin,1978; Thompson et al,1982]. Várias associações são estudadas em diferentes centros de transplante, e baseiam-se na doença do paciente e na terapia prévia. Estados de falência de medula óssea como a anemia aplástica requerem terapia imunossupressiva principalmente para permitir o enxerto. Por outro lado, doenças hematológicas como as leucemias necessitam também de drogas que erradiquem as células malignas [Vose & Armitage,1992].

O Serviço de TMO do Hospital de Clínicas da UFPR possui um protocolo de drogas para o período de condicionamento e imunoprofilaxia, que inclui principalmente estas :

A. Ciclofosfamida (CFA): Agente alquilante usado no condicionamento. Sua toxicidade inclui alopecia, náuseas, vômitos, mielossupressão, falência gonadal, pneumonite intersticial e fibrose pulmonar [Clamon,1992]. A cistite hemorrágica é considerada uma das complicações freqüentes, razão pela qual, quando usada, faz-se irrigação vesical [Morgan et al,1991; Clamon,1992]. A toxicidade cardíaca tem sido relatada quando o CFA é usada em altas doses, como no preparo para o TMO, sendo associada a redução de glutathione intracardíaco. A síndrome da secreção inapropriada do hormônio anti-diurético (SIADH) pode ocorrer, raramente, culminando em hiponatremia e levando à encefalopatia e convulsões [Gilbert & Freimer,1993].

B. Bussulfan (BUS) : Agente alquilante utilizado no condicionamento . Seu uso é limitado por ter somente uma forma de administração, a oral. Complicações clínicas como sintomas gastrointestinais, mielosupresão, fibrose pulmonar intersticial e desordens hepáticas são comuns. A hiperpigmentação tem sido reportada em 5 a 10% dos pacientes, bem como catarata quando em terapia prolongada. Devido a sua lipossolubilidade, que permite a penetração da barreira hemato-encefálica, existe predisposição a crises convulsivas, mais freqüentemente relatada em crianças [Sureda et al,1989]. Altas doses dessa droga têm sido associadas a ciclofosfamida como um regime antileucêmico prévio ao TMO, visto seu efeito pancitopênico. Esta combinação resultou em

cistite hemorrágica em 47% dos pacientes e doença veno-oclusiva hepática em 20% dos casos. Nas doses usuais para transplante é comum a ocorrência de mucosites e lesão cutânea envolvendo as regiões palmar, axilar, inguinal e planta do pé [Clamon,1992].

C. Methotrexate (MTX): análogo ao ácido fólico que inibe a enzima dihidrofolato redutase desprovendo a célula do ácido tetrahidrofólico necessário para sua reprodução. Sua toxicidade compreende supressão da medula óssea, mucosite e diarreia. Pode ocorrer falência renal quando não houver adequada hidratação. A disfunção hepática é comum, sendo aguda e reversível a elevação de enzimas. O uso crônico, no entanto, resulta em fibrose hepática em 30% dos casos [Schilsky,1992]. Diversas neurotoxicidades têm sido relacionadas ao uso desta droga, mais freqüentemente descrita após o uso intratectal. Reações agudas incluem meningite, aracnoidite e paraplegia/paraparesia. Outros efeitos como síndromes encefalopáticas, leucoencefalopatia necrotizante disseminada, microangiopatia mineralizante com calcificação, síndrome 'stroke-like', atrofia cerebral, anormalidades pontinas e síndrome da sonolência também foram descritos com o seu uso. Muito embora os mecanismos de toxicidade permaneçam especulativos, a desmielinização é um achado freqüente nas síndromes mielopáticas [Kaplan & Wiernik,1982].

D. Ciclosporina-A (CSA) : considerada o agente imunossupressor mais comum, sendo utilizada tanto na manutenção da imunossupressão quanto no tratamento da rejeição aguda. Esta droga não apresenta mecanismos de mielossupressão. Sua ação é inibir a produção e liberação de linfocinas, e age seletivamente inibindo as células T auxiliaadoras ('helper') e citotóxicas por bloquear a ativação antígeno-célula T. Insuficiência renal e hepática, bem como hipertensão são as complicações sistêmicas mais severas [Patchell,1994]. Aproximadamente 15 a 40% dos pacientes apresentam parafeitos pela CSA [Rubin & Kang,1987; Kahan,1989]. O tremor parece ser a complicação mais freqüente e é usualmente causado por ativação simpática. Síndromes motoras incluindo hemiparesia, paraparesia, quadraparesia, ataxia cerebelar [Atkinson et al,1984], e 'Guillain-Barre-like' [Palmer & Toto,1991] foram relatadas. Exames de imagem demonstraram tanto imagens sugestivas de leucoencefalopatia [Reece et al,1991; Walker & Brochstein,1988] quanto de mielopatias focais em alguns pacientes [Atkinson et al,1985; Walker & Brochstein,1988]. A CSA é epileptogênica e causa convulsões em 2 a 6% dos pacientes [Velu et al,1985; Appleton et al,1987; Rubin & Kang,1987; Ghany et al,1991; Monteiro et al,1993]. A encefalopatia ocorre em 5% dos casos e foram estabelecidas duas síndromes clínicas. A primeira consiste na apresentação concomitante da depressão do nível de consciência, confusão mental, cegueira cortical e alucinação visual [Rubin & Kang,1987; Reece et al,1991; Memom et al,1995], sem envolvimento do

sistema motor. A segunda consiste em ataxia, tremor cerebelar, alteração do estado mental e fraqueza focal com hemiparesia, para ou quadriplegia [Walker & Brochstein,1988; Palmer & Toto,1991; Atkinson et al,1984; Memom et al,1995]. Neuralgia e neuropatia são menos comuns. Os distúrbios sensoriais que consistem em parestesias, disestesias e hiperestesias das extremidades distais, especialmente as mãos, são mais comuns que as reduções de força muscular [Walker & Brochstein,1988; Amato,1993]. O mecanismo de toxicidade não foi devidamente estabelecido, embora alguns preditores como níveis séricos elevados, concomitância com administração de corticóide [Ghany et al,1991; Monteiro et al,1993] e antibiótico B-lactâmico [Kahan,1989]; microangiopatia hemolítica [Reece et al,1991; Ghany et al,1991], e outros, como hipomagnesemia e hipocolesterolemia, já estejam sendo monitorizados durante sua administração [Groen et al,1987; Kahan,1989]. Pacientes que tenham recebido irradiação craniana previamente parecem correr maiores riscos de complicações neurológicas [Walker & Brochstein,1988].

E. Corticoesteróides (CTC) : agentes usados para a imunossupressão crônica e para o tratamento da rejeição aguda. Os corticoesteróides afetam tanto a imunidade celular quanto a humoral. São também utilizados nas leucemias por um efeito linfocitolítico direto. Em altas doses possuem efeito anti-emético, sendo portanto muitas vezes utilizados com outros agentes quimioterápicos. A

toxicidade sistêmica que pode ocorrer secundária ao seu uso é bem conhecida, apresentando-se em várias formas como características cushingóides, obesidade de tronco, hiperglicemia, infecções oportunistas, distúrbios de eletrólitos, hipertensão, sangramento gastrointestinal, fragilidade capilar, osteoporose, edema periférico, glaucoma e catarata. Uma variedade de toxicidades neurológicas tem sido descrita, variando em torno de 50%. O risco de toxicidade é diretamente proporcional ao acréscimo da dose e ao tempo de exposição, contando ainda com a susceptibilidade individual. Uma das neurotoxicidades mais freqüentes é a miopatia proximal. A exata incidência é desconhecida, mas muitos pacientes sob dose moderada de esteróides desenvolvem alguns sinais de miopatia 2 a 3 semanas após o início da terapia [Walker & Brochstein,1988; Bowyer et al,1985]. A síndrome caracteriza-se por fraqueza da musculatura proximal. Essa ocorrência pode ser severa o suficiente não permitindo aos pacientes ficarem em pé, andarem ou levantarem os braços. A retirada da droga usualmente resolve o quadro em 2 a 8 meses [Walker & Brochstein,1988]. São comumente relatados encefalopatias com discretos distúrbios afetivos, como depressão ou euforia, irritabilidade, síndrome esquizofrenia-like, distúrbios do sono até estados psicóticos, delírio e convulsões . Quando utilizados em altas doses podem produzir tremor fino de ação. Compressão da cauda eqüina por lipomatose epidural foi descrita associada a doses que ultrapassaram 30 mg ao dia [Tobler & Weil,1988]. Relatos de neuropatia periférica e síndromes 'Guillain-

Barre-like' são ocasionais, sendo que mais freqüentemente associadas às doenças reumatológicas, desencadeadas por uma mononeuropatia dolorosa causada por angiíte necrotizante. Muitas das toxicidades são dose-dependentes e reversíveis com a redução da dose, embora algumas das toxicidades como depressão, anorexia e pseudoreumatismo possam ser também produzidas pela retirada rápida dos corticoesteróides [MacDonald, 1992].

2.2.TOXICIDADE DO SISTEMA NERVOSO

A neurotoxicidade pode ocorrer como resultado direto de dano no sistema nervoso pela toxicidade das drogas quimioterápicas ou de forma indireta, como resultado da severa imunossupressão. O envolvimento do sistema nervoso central pode ser significativo para requerer descontinuidade ou modificação da dose do agente causador. As toxicidades relacionadas ao sistema nervoso periférico podem ser aceitáveis, se reversíveis e não severas (tabela 6 - MacDonald,1992).

TABELA 6: CAUSAS DE SINTOMAS NEUROLÓGICOS EM PACIENTES SOB QUIMIOTERAPIA

(MacDonald, 1992)

Neurotoxicidade direta dos quimioterápicos

Neurotoxicidade indireta da quimioterapia

- encefalopatia metabólica
 - coagulopatia, com hemorragia
 - mielosupressão, com infecção em SNC
 - efeitos psicológicos
-

Neurotoxicidade não-relacionada a quimioterapia

- efeitos colaterais neurológicos de drogas coadjuvantes
 - complicações neurológicas do câncer
 - tumores metastáticos ou primários
 - encefalopatia metabólica
 - infecções no SNC
 - acidentes vasculares cerebrais (hemorragia, infarto)
 - complicações da radioterapia
 - síndromes paraneoplásicas
 - efeitos psicológicos
-

Desordens neurológicas coincidentes

2.3.TOXICIDADE DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

A incidência de drogas induzindo a neuropatias periféricas é de difícil estabelecimento, visto que as associações são diversas, formas leves podem ser negligenciadas e alterações subclínicas não diagnosticadas [Argov & Mastaglia, 1979]. Os avanços nesse entendimento são limitados pelo potencial de reversibilidade da maioria dessas desordens, que diminui as oportunidades para o estudo fisiológico e histológico. Nas séries revisadas, a detecção de lesão neurológica periférica baseou-se inicialmente em sinais e sintomas clínicos, sem

o uso de testes eletrofisiológicos específicos. A investigação detalhada de cada paciente, sintomático e/ou assintomático, quando em uso de drogas sabidamente ou possivelmente neurotóxicas, poderia permitir a precisa incidência de neuropatia periférica, bem como elucidar suas características [Argov & Mastaglia,1979]. Este reconhecimento torna-se importante devido a um número crescente de agentes químicos constantemente introduzidos na prática médica. Alguns estudos mostram que, com o uso preferencial da politerapia e terapias em altas doses, bem como devido a terapias experimentais (por exemplo o uso de etoposide VP-16) , a incidência de neuropatia periférica seguida ao uso de drogas continua aumentando, podendo traduzir um efeito aditivo ou sinérgico [Argov & Mastaglia,1979; MacDonald,1992; Gilbert & Freimer,1993]. A detecção desta e de outras complicações é imperativa para evitar déficits neurológicos.

Existem diversas teorias quanto à fisiopatogenia da toxicidade, e em algumas drogas os mecanismos básicos já foram estabelecidos. A vincristina foi retirada da maioria dos esquemas devido ao seu potencial neuropático. O uso determina quebra dos microtúbulos podendo afetar pequenos e grandes nervos [Weiss et al,1974; Watkins & Griffin,1978; Kaplan & Wiernik,1982; Gilbert & Freimer,1993]. A cisplatina, também substituída, causa agregação de neurofilamentos e envolve principalmente fibras grandes [Thompson et al,1982; Roelofs et al,1984; Mollmann et al,1988]. A talidomida, utilizada atualmente sob critérios rígidos, tem como mecanismo neuropático a inibição da riboflavina

[Gilbert & Freimer,1993]. A procarbazina, por sua vez, pode causar uma polineuropatia do tipo bota e luva ('stocking-glove'). Outros agentes, ainda, podem provocar danos isquêmicos por provocar vasculite [Argov & Mastaglia,1979].

Sabe-se no entanto, que diversos fatores podem predispor à neurotoxicidade, como a determinação genética, as variações da farmacocinética (baixos acetiladores) e ainda a própria doença de base [Argov & Mastaglia,1979; MacDonald,1992]. A individualização desses pacientes é necessária.

3.NEUROPATIA PERIFÉRICA

A neuropatia periférica é um termo descritivo utilizado para designar desordens clinicamente evidentes, ou subclínicas, manifestadas por sinais e sintomas sensitivos, motores e autonômicos. Sua ocorrência é comum, sendo relacionada a muitas doenças sistêmicas. No entanto a exata prevalência ainda não é conhecida. Apesar dos avanços dos métodos de investigação, a etiologia não é determinada em aproximadamente 16 a 43% dos pacientes [Dyck et al,1981; Marques Jr et al,1992(a); Marques Jr et al,1992(b); McLeod,1995].

A eletroneuromiografia (ENMG) é o exame utilizado para a obtenção de informações detalhadas a respeito da natureza e intensidade das lesões, bem como para a detecção subclínica da neuropatia periférica. Por meio desse exame podemos identificar as lesões de nervo periférico que afetam tanto o axônio como

a mielina, caracterizando respectivamente a degeneração axonal e a desmielinização segmentar [Shaumburg et al,1992; Thomas & Ochoa,1993].

A degeneração axonal ocorre freqüentemente após o comprometimento por doenças sistêmicas, distúrbios metabólicos, tóxicos e desordens nutricionais. Afeta principalmente fibras longas e de grande diâmetro. Na desmielinização segmentar o principal comprometimento é a destruição da bainha de mielina, poupando o axônio. Podem existir também as neuronopatias que se caracterizam por afetar primariamente o corpo dos axônios (células do corno anterior e a raiz do gânglio dorsal). Além dessas principais distinções, a ENMG permite ainda a avaliação de nervos sensitivos e motores, caracterizando o comprometimento do nervo periférico como lesão única (mononeuropatia), múltipla (mononeurite múltipla) ou difusa (polineuropatia) [McLeod,1995].

O estudo da velocidade da condução nervosa (VCN), parte integrante da ENMG, baseia-se no princípio de que um estímulo elétrico supramáximo aplicado num determinado ponto de um nervo gera um potencial que se propaga através de suas fibras tanto no sentido centrípeto quanto centrífugo; e captando-se este potencial ao atingir um determinado ponto deste nervo, distante do ponto de estímulo inicial, podemos medir o tempo de condução entre os dois pontos e, assim, obter a velocidade, dividindo-se a distância pelo tempo gasto para percorrê-la. Para a captação do estímulo inicial utilizamos, em geral, eletrodos de superfície, mas também podem ser utilizados eletrodos de agulhas.

A abordagem das características da condução depende da análise dos potenciais de ação muscular compostos (PAMCs) obtidos do músculo em estudo e do próprio nervo quando em fibras sensitivas. Podem-se usar diferentes tipos de estudo da condução nervosa, tais como : avaliações motoras puras pela avaliação do potencial de ação muscular composto (PAMCs), potenciais de ação de nervos sensitivos puros (PANs) e potenciais de ação de nervo composto (PANCs) ou de nervo misto (sensitivo e motor). Os mesmos princípios aplicam-se em todos os casos, embora o curso anatômico e o padrão da inervação ditem a técnica exata para testar um determinado nervo. Os parâmetros de medição para o PAMC e para o PAN são similares. A análise se faz através de uma onda gráfica, cujo parâmetros de normalidade envolvem principalmente o registro da latência, da amplitude e da duração [Satlberg & Falck, 1993] - figuras 1 e 2.

A **latência** é definida como o tempo entre o artefato do estímulo e a instalação da resposta evocada, medindo portanto a condução nas fibras mais rápidas. Embora uma única latência possa ser suficiente em alguns casos, a velocidade de condução é calculada utilizando-se medidas de latência a partir de estímulos em dois pontos ao longo do nervo.

A **amplitude** da resposta evocada reflete tanto o número de fibras condutoras como o seu grau de sincronia. Embora não exista relação direta entre amplitude e o número de fibras presentes, a obtenção de um valor abaixo do normal usualmente reflete perda de fibras, ou perda de sincronia. A espessura da

pele pode afetar essa mensuração, especialmente quando os potenciais já são originalmente baixos, como ocorre com os potenciais sensitivos (PANs).

A **duração** da resposta depende das diferenças de velocidade entre as fibras mais rápidas e as fibras mais lentas. A lentificação desproporcional de algumas fibras causa assincronia, levando ao aumento da *duração*, redução na amplitude e possivelmente mais fases do que o normal.

Na interpretação dos dados eletrodiagnósticos, quando observamos correlacionamos uma amplitude baixa ou ausência de CMAP, interpretamos como uma perda de axônios - lesão axonal. Em contraste, uma acentuada lentificação da velocidade de condução (maior do que 25 a 30%) indica anormalidade na mielina - lesão desmielinizante. Os potenciais sensitivos, que originariamente são pequenos, podem ainda ser menores ou não obtidos em ambos os processos [Kimura,1993].

Figura 1: Medidas de latência, amplitudes e duração no estudo da condução nervosa motora (em nervo mediano)

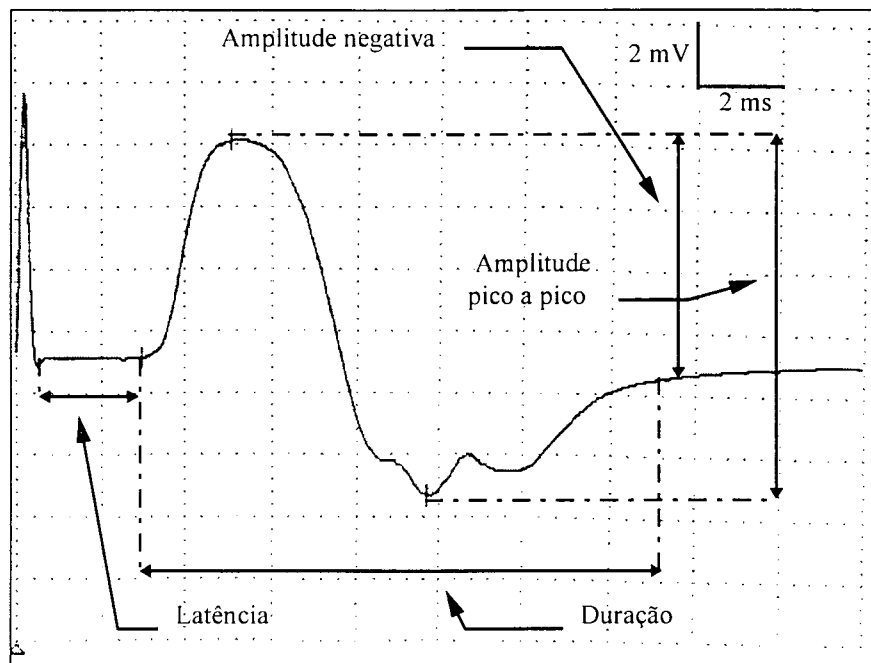
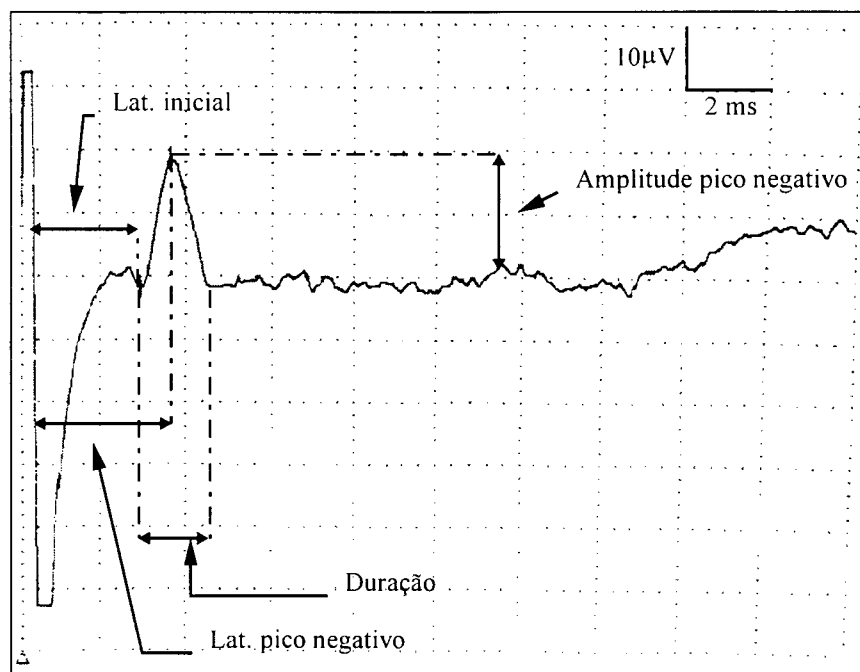


Figura 2: Medidas de latência, amplitude e duração no estudo da condução nervosa sensitiva (em nervo sural)



Existem diversos fatores que podem influenciar a otimização dessa investigação e que devem ser cuidadosamente considerados. Algumas dessas variáveis são biológicas, relacionadas ao paciente, outras são físicas, relacionadas ao estado físico do nervo e músculo, e ainda variáveis relacionadas aos instrumentos como descreveremos abaixo :

-Fatores biológicos : a **idade** é provavelmente o fator biológico mais importante. Em recém-natos a velocidade de condução motora é muito lenta, mas aumenta rapidamente, refletindo o processo de mielinização, até a idade de 3 a 5 anos. A velocidade de condução começa a declinar após os 30,40 anos, mas os valores normalmente não se alteram mais do que 10 m/s até os 60,80 anos [Kimura,1993]. A latência distal, por sua vez, não depende da idade. A **altura** tende a modificar a condução, diminuindo 2 a 3 m/s a cada 10 cm de aumento na altura. O **sexo** também deve ser considerado, de acordo com alguns autores, que demonstraram que as mulheres possuem velocidades 2 a 4 m/s mais baixas que os homens [Stetson et al,1992].

-Fatores físicos : a **temperatura** parece ser o fator físico mais relevante. Um decréscimo na temperatura de um segmento nervoso diminui a velocidade de condução 1.2 a 2.4 m/s/C° [Dioszeghy & Stalberg,1992]. Esta, por sua vez, é

mais rápida nos segmentos proximais do nervo, tornando os nervos mais longos mais velozes [Kimura,1986].

Os **fatores instrumentais** incluem filtros, amplificação, varredura, promediação e estimuladores. É necessário considerar outras variáveis como erros técnicos nas medidas de distância ou nas determinações da latência e inervações anômalas (por exemplo a anastomose de Martin-Gruber e a presença de nervo peroneal acessório), que também culminam em erros de registros e conseqüentemente erros diagnósticos. As medidas de velocidade de condução nervosa parecem variar em torno de 2 a 5% entre os examinadores [Bleaseal & Tuck,1991]. Embora se questione a falta de rigorosa padronização nos valores de referência entre os laboratórios, a variabilidade não tem sido significativa [Arimura et al,1990; Falck et al,1991; Grandini et al,1992].

Para o auxílio diagnóstico da neuropatia periférica, podemos utilizar outros métodos complementares como os testes quantitativos de sensibilidade. A sensibilidade vibratória, por exemplo, é freqüentemente pesquisada com o emprego de diapasão de baixa freqüência. Esse exame é rotina na semiologia neurológica; no entanto, métodos quantitativos mais precisos como o palestesiômetro (vibrador elétrico), que mede o limiar de percepção vibratória, ou mais recentemente o Case-IV (medidor eletrônico) aumentam a precisão desta pesquisa, fornecendo informações mais acuradas e tornando possível a detecção de alterações sub-clínicas iniciais [Fox & Klemperer,1942; Collens et al,1946]. O

uso destes testes quantitativos associados ao estudo da VCN aumenta a frequência diagnóstica [McLeod,1993b].

Outros exames complementares como o potencial evocado somato-sensitivo, a análise do líquido céfalo-raquidiano, os estudos da genética molecular e a biópsia do nervo sural também são úteis na investigação da neuropatia periférica [McLeod,1995]. Suas aplicações atualmente não são rotineiras, sendo mais utilizadas em tipos específicos de neuropatias.

O serviço de TMO do departamento de Hematologia do Hospital de Clínicas da UFPR presta atendimento a aproximadamente 100 pacientes por ano, portadores de patologias cujo potencial terapêutico reside no TMO. Tendo em vista esta larga amostragem, objetivamos avaliar a prevalência de neuropatia periférica nos pacientes submetidos ao TMO.

OBJETIVOS

1. Avaliar a sensibilidade dos métodos utilizados para a detecção da neuropatia periférica quando comparados com a sintomatologia clínica.
2. Reconhecer as alterações da neuropatia, discriminando os nervos acometidos e determinando suas características. Correlacionar os resultados obtidos com a idade, sexo, duração da doença, doença de base, uso de drogas quimioterápicas e imunossupressoras e acometimento da DECHa.
3. Determinar a frequência de neuropatia periférica clínica ou sub-clínica em pacientes portadores de leucemias, anemias aplásticas e mielodisplasias submetidos ao TMO alogênico, durante os primeiros 03 meses pós-transplante.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo observacional (transversal) e prospectivo de 43 pacientes submetidos ao TMO no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR, no período de novembro 1993 a maio de 1995.

Os critérios de inclusão consistiram em :

1. primeiro transplante (alogênico ou autólogo).
2. doenças de base : leucemias, anemias aplástica e mielodisplasia.
3. aceitação de participação no estudo por termo de consentimento escrito (anexo 1) pelos próprios pacientes ou seu responsável, após esclarecimento verbal sobre o intuito da pesquisa. A explicação dos procedimentos necessários para a investigação diagnóstica constava também no termo de consentimento.
4. não ter iniciado o regime de condicionamento antes da primeira avaliação.
5. condições de acompanhamento nos três primeiros meses pós-transplante.

No período de novembro de 1993 a maio de 1995, foram realizados 135 transplantes alogênicos no serviço de TMO do HC da UFPR, entre estes 68 leucemias (36 LMC, 24 LMA e oito LLA), 42 anemias aplásticas e quatro

mielodisplasias. Consultamos 60 pacientes e obtivemos consentimento para o estudo em 50 deles. Todos estavam sendo submetidos ao primeiro transplante.

Dos 50 pacientes que iniciaram o estudo, houve a exclusão de sete. Entre estes, três pacientes recusaram a segunda avaliação por julgarem incômodo o estudo da condução nervosa, dois pacientes foram ao óbito antes do término do acompanhamento e dois apresentaram alterações na primeira avaliação. Nestes foi detectada uma mononeuropatia, pelo estudo da VCN, que se associou-se a uma importante ingestão de álcool e outro a possível injúria traumática repetitiva.

As análises foram realizadas em 43 casos. O tempo de diagnóstico da doença de base variou de 0.08 anos a 6 anos (média 1.33 anos). A maioria dos pacientes possuía tratamentos prévios ao transplante, que incluíam quimioterapia em 26 (32,6%), transfusões sanguíneas em 11 (25.6%) e ambos os tratamentos em 10 (23,3%). Apenas um paciente havia sido previamente submetido à irradiação corporal.

A distribuição por sexo foi de 15 (34.9%) mulheres e 28 (65.1%) homens. A idade variou entre 12 e 53 anos , sendo a média de 28.58 anos \pm 10.15. Houve predomínio da cor branca em 67.4%, seguida de pardos (23.35%) e negros (9.3%) (anexo 3).

As doenças de base que motivaram a realização do transplante foram distribuídas conforme a tabela 7 :

TABELA 7 - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES*

DOENÇA DE BASE	Número de casos avaliados (%)
Leucemia mielóide crônica (LMC)	16 (37.2%)
Anemia aplástica severa (AAS)	15 (34.9%)
Leucemia mielóide aguda (LMA)	8 (18.6%)
Mielodisplasia (MDS)	3 (7%)
Leucemia linfocítica aguda (LLA)	1 (2.3%)

*(anexo 3)

O condicionamento, bem como o regime de imunossupressão, variaram de acordo com a doença de base para o transplante como descrito nas tabelas 8 e 9: Considera-se como 'dia zero' o dia em que se procede à infusão da medula óssea.

TABELA 8 - CONDICIONAMENTO

DOENÇA	DROGA - VIA* - POSOLOGIA
AAS	<ul style="list-style-type: none"> • < 15 transfusões sanguíneas prévias <ul style="list-style-type: none"> • CFA 200 mg/Kg EV divididos em 4 doses • = > 15 transfusões sanguíneas prévias <ul style="list-style-type: none"> • BUS 12 mg/kg EV divididos em 16 doses • CFA 120 mg/Kg EV divididos em 2 doses
LMA LMC	<ul style="list-style-type: none"> • BUS 16 mg/Kg EV - 4 dias de uso • CFA 120 mg/kg EV - 2 dias de uso
LLA	<ul style="list-style-type: none"> • BUS 16 mg/Kg EV - 4 dias de uso • CFA 120 mg/kg EV - 2 dias de uso • \pm VP-16 \rightarrow 60 mg/kg
MDS	<ul style="list-style-type: none"> • BUS 16 mg/Kg EV - 4 dias de uso • CFA 120 mg/kg EV - 2 dias de uso

*EV = via endovenosa

*VO = via oral

TABELA 9 - IMUNOSSUPRESSÃO

DOENÇA	DROGA - VIA* - POSOLOGIA
AAS	<ul style="list-style-type: none"> • CSA 3 mg/kg EV período inicial • CSA 12.5 mg/kg até o dia +50 com redução gradual até atingir 6.25 mg/kg - manutenção por 1 ano • MTX 15 mg/m² de superfície corporal EV no dia +1 e 10 mg/m² nos dias +3 ,+6 e + 11
LMA	<ul style="list-style-type: none"> • CSA 5 mg/kg/dia EV nos dias -1 a +2 <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg/dia EV nos dias +3 a +13 • 3.75 mg/kg/dia VO nos dias +14 a +35 com redução gradual de 5% por semana até o dia +180 • MTX 15 mg/m² de superfície corporal EV no dia +1 e 10 mg/m² nos dias +3 ,+6 e +11
LMC	<ul style="list-style-type: none"> • CSA 5 mg/kg/dia EV nos dias -1 a +2 <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg/dia EV nos dias +3 a +13 • 3.75 mg/kg/dia VO nos dias +14 a +35 com redução gradual de 5% por semana até o dia +180 • MTX 15 mg/m² de superfície corporal EV no dia +1 e 10 mg/m² nos dias +3 ,+6 e + 11 • CTC 1 mg/kg/dia EV dos dias +14 a +35, após VO com redução de 20% por semana
LLA	<ul style="list-style-type: none"> • CSA 5 mg/kg/dia EV nos dias -1 a +2 <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg/dia EV nos dias +3 a +13 • 3.75 mg/kg/dia VO nos dias +14 a +35 com redução gradual de 5% por semana até o dia +180 • MTX 15 mg/m² de superfície corporal EV no dia +1 e 10 mg/m² nos dias +3 ,+6 e +11
MDS	<ul style="list-style-type: none"> • CSA 5 mg/kg/dia EV nos dias -1 a +2 <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg/dia EV nos dias +3 a +13 • 3.75 mg/kg/dia VO nos dias +14 a +35 com redução gradual de 5% por semana até o dia +180 • MTX 15 mg/m² de superfície corporal EV no dia +1 e 10 mg/m² nos dias +3 ,+6 e +11

*EV = via endovenosa

*VO = via oral

TABELA 10 :DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME REGIME DE CONDICIONAMENTO E IMUNOSSUPRESSÃO

DROGA	NÚMERO DE PACIENTES (%)
CFA	43 (100%)
MTX	40 (93%)
CSA	40 (93%)
BUS	36 (83,70%)
CTC	18 (41.95%)

Ainda como protocolo do serviço, todos os pacientes utilizaram sulfametoxazol + trimetoprima dos dias -7 a -1 (período de condicionamento) para a profilaxia do *pneumocisti carini*. O aciclovir foi utilizado dos dias -1 a +26 para a profilaxia do *herpes vírus* e o norfloxacino do condicionamento até a alta, visando à esterilização do cólon. Foi realizado suporte nutricional parenteral no período recente pós-transplante. Não foram utilizadas drogas por via intra-tecal nem realizada irradiação corporal total nesse período.

Na primeira avaliação, e após a assinatura do termo de consentimento, os pacientes foram submetidos a um protocolo de anamnese dirigida, exames segmentar e neurológico (padrão), e aos exames eletrofisiológicos específicos : a medida do LPV e o estudo do VCN. A segunda avaliação seguiu os mesmos passos dos exames físico e complementares. As queixas livres substituíram a anamnese, visando melhores dados de correlação clínica.

A anamnese inicial constou de questões direcionadas à detecção de fatores de risco predisponentes de lesões periféricas como a exposição a agrotóxicos ou químicos industriais, uso de drogas, abuso do álcool, doenças associadas, história familiar para distúrbios neuromusculares, atividade profissional e traumatismos (anexo 1).

O exame neurológico constou de testes de função cognitiva (orientação tempo/espço, memória, cálculos e pensamento abstrato, pesquisa dos nervos cranianos, avaliação motora - enfatizando musculatura distal dos pés (tabela 11), avaliação da sensibilidade superficial (dor, tacto fino - tabela 12) e profunda (posição segmentar, equilíbrio com olhos abertos e fechados), marcha, coordenação, palpação de nervo periférico e manobras de detecção de irritação meníngea (anexo 1) [Bickerstaff,1987].

TABELA 11: GRADUAÇÃO DO EXAME DE FORÇA MUSCULAR E REFLEXOS PROFUNDOS

TESTE	ESCALA*
Teste manual da força muscular -03 músculos proximais/03 músculos distais -membros superiores/inferiores/bilaterais	0=ausência de resposta 1=contração visível 2=movimento sem ação da gravidade 3=movimento contra a gravidade 4=movimento contra pouca resistência 5=normal
Reflexos tendinosos -bíceps, tríceps, estilo-radial -patelar, aquiliano	0=ausente 1=hipoativo 2=normal 3=hiperativo 4=hiperativo com clônus

*Bickerstaff,1987

TABELA 12 : GRADUAÇÃO DO EXAME DE SENSIBILIDADE

TESTE	ESCALA*
-sensibilidade tátil	0=ausente / diminuído em ombros e quadril
-sensibilidade dolorosa (braços e pernas)	1=ausente / diminuído entre cotovelo e ombro / joelho e quadril 2=ausente / diminuído entre punho e cotovelo / tornozelo e joelho 3=ausente / diminuído entre punho e tornozelo 4=normal

*Bickerstaff, 1987

Após essas etapas, os pacientes foram submetidos a avaliações neurofisiológicas pelo estudo da velocidade de condução nervosa (VCN) e ao estudo quantitativo da determinação do limiar de percepção vibratória (LPV) por meio do palestesiômetro, conforme descritos abaixo :

-VELOCIDADE DE CONDUÇÃO NERVOSA : as conduções nervosas foram realizadas em sala apropriada, em posição confortável para o examinador e o examinado. Este foi colocado em posição supina com adequadas exposições anatômicas. Visando deixá-lo o mais relaxado possível, para a obtenção do melhor resultado, todos os passos do exame foram antecipados verbalmente. Quando necessário foi realizado aquecimento dos membros. Todos os exames foram realizados no eletromiógrafo modelo Nihon Kohden Neuropack 2 seguindo-se as técnicas de exame utilizadas no Serviço de Doenças Neuromusculares do

HC da UFPR [Werneck et al,1979, Kimura,1989], e foram utilizados somente eletrodos cutâneos de superfície. Examinamos os nervos mediano motor, fibular profundo, tibial posterior e mediano sensitivo e sural direitos. Para o registro da resposta foram utilizados três tipos de eletrodos : o ativo (E1); que foi colocado o mais próximo possível do músculo ou nervo em investigação; o eletrodo de referência (E2) num ponto distante do eletrodo ativo e o fio terra. Foi utilizado gel condutor nos eletrodos para melhorar a resposta.

Para os nervos motores foi utilizada a técnica ortodrômica e para os nervos sensitivos a técnica antidrômica. Para o cálculo da latência, utilizou-se a primeira deflexão da linha de base resultada do estímulo, até o início da onda gráfica. O tempo de condução resultou da diferença entre a latência distal e proximal; e a distância entre esses estímulos foi anotada em milímetros. A amplitude foi medida a partir da linha de base até o ponto negativo mais alto. O registro foi em microvolt na porção sensitiva e milivolt na parte motora. A duração foi definida a partir do início do pico negativo até o cruzamento na linha de base do período positivo. A velocidade foi calculada pela fórmula:

$$VCN = \frac{L1-L2}{d}$$

VCN = velocidade de condução nervosa (metro/segundo)

L1 = latência distal (milissegundos)

L2 = latência proximal (milissegundos)

d = distância (mm)

Nervos motores :

-Nervo mediano motor: paciente deitado, cotovelo estendido com a palma da mão para cima. O eletrodo cutâneo captador foi posicionado sobre o ponto motor do músculo abductor breve do polegar e o eletrodo de referência 3 cm abaixo. O condutor terra foi colocado entre o estímulo e o captador. O estímulo foi realizado com o cátodo colocado distalmente ao nível do punho e ao nível da prega do cotovelo. O estímulo elétrico foi aumentado até se obter resposta supramáxima.

-Nervo fibular : paciente deitado com perna estendida. O eletrodo de registro foi posicionado sobre o meio do músculo extensor breve do pé e o de referência na junção metatarsofalangeana do quinto pododáctilo. O condutor terra situou-se entre o estímulo e o captador. O estímulo para obtenção da latência proximal foi descarregado na face lateral da perna, no nível da cabeça da fíbula, com o cátodo em direção à extremidade do membro; e o distal foi descarregado no tornozelo, lateralmente ao tendão do músculo tibial anterior.

-Nervo tibial posterior: paciente deitado com perna estendida. O eletrodo de registro foi colocado sobre o músculo abductor do hálux, o de referência 3 cm abaixo e o condutor terra no dorso do pé. O estímulo proximal foi realizado no cavo poplíteo e o distal descarregado abaixo do maléolo medial.

Nervos sensitivos :

-Nervo mediano : paciente deitado, cotovelo estendido com a palma da mão para cima. Os pontos de estimulação foram os mesmos descritos para o nervo mediano motor. Foram utilizados eletrodos em anel no segundo dígito, sendo que o cátodo (E1) foi posicionado próximo à junção metacarpofalangeana e o ânodo (E2) próximo à articulação interfalangeana distal.

-Nervo sural : paciente deitado com perna estendida. O eletrodo de registro foi posicionado 2 cm abaixo do maléolo lateral, o de referência no bordo lateral do pé 5 cm abaixo e o terra entre o de registro e o estímulo. O estímulo foi realizado 7 e 14 cm acima do eletrodo captados no bordo externo posterior da perna, no trajeto do nervo sural.

-LIMIAR DE SENSIBILIDADE VIBRATÓRIA : o limiar de percepção vibratória (LPV) foi medido com o auxílio do palestesiómetro - “Bio Thesiometer”, modelo PVD (Bio Medical Instrument Co. Newbury Ohio). Este equipamento indica as amplitudes de vibração por um voltímetro, cujo valor máximo na escala é de 50 volts (figura 3). O bastão vibrador possui a forma arredondada e vibra longitudinalmente com a frequência de 120 oscilações por segundo. Este é montado em uma haste na qual corre um braço horizontal de altura regulável. De um lado desse braço, se monta o bastão vibrador, e do outro, uma tara regulável

para manter o equilíbrio. Existe ainda uma pequena placa acima do bastão, onde se deposita um peso de 20g para uniformizar a pressão (figura 4). As áreas selecionadas para a medida do LPV foram : porção dorsal da primeira falange dos 2° e 5° quirodáctilos direitos e dorso do 1° e 5° pododáctilos direitos. Tais pontos referenciais apresentam uma estreita relação com estruturas ósseas, e portanto facilitam a apreciação do estímulo vibratório, evitando que a gordura interfira nos resultados. Inicialmente, testamos o vibrador em outro local para instruímos o paciente quanto ao tipo de estímulo a reconhecer e quanto à maneira de informar. O paciente era orientado para concentrar sua atenção no teste e referir o momento exato das primeiras vibrações. Também era informado do início do exame. A amplitude do vibrador era lenta e progressivamente elevada, a partir do zero, até alcançar o início da percepção, que era anotada em voltagem e transformada em micrômetros [Plumb & Meigs,1961; Werneck et al,1984]. Para a otimização dos resultados, utilizou-se também a manobra ao contrário. O estímulo vibratório inicialmente era alto e o paciente informava quando não mais percebia a vibração. Os valores foram calculados pela média aritmética de 10 testes, sendo cinco vezes de cada manobra. Detalhes da técnica foram descritos por Steiness [Steiness,1957], Canelas [Canelas,1958] e Werneck e cols [Werneck et al,1984]. Os valores anotados se referem às médias das determinações pré e pós-TMO, as quais foram submetidas a tratamento

estatístico, que consistiu na aplicação do teste t de '**Student**' [Vieira & Hoffmann, 1989].

Tanto o estudo da VCN quanto o LPV foram realizados nos períodos admissional imediato e pós-transplante, na ocasião da alta hospitalar (média de 35.41 dias - mínimo de 22 e máximo de 90 dias). Os pacientes foram excepcionalmente submetidos a uma avaliação extra neste período, quando na presença de intercorrências que sugerissem modificação dessa avaliação. O exame neurológico, o teste de sensibilidade vibratória e a velocidade de condução nervosa foram todos realizados pela mestranda.

O protocolo do serviço de TMO do Hospital de Clínicas da UFPR realiza seguimentos quase diários de hemograma completo, contagem de plaquetas, glicemia, sódio, potássio, magnésio, creatinina, proteínas séricas e testes de função hepática, entre outros. Solicitamos a inclusão das dosagens séricas de creatinoquinase (CK), aldolase e provas de atividades inflamatórias, que foram realizadas semanalmente durante o período de internação. Esses dados também foram submetidos ao teste t de '**Student**'.

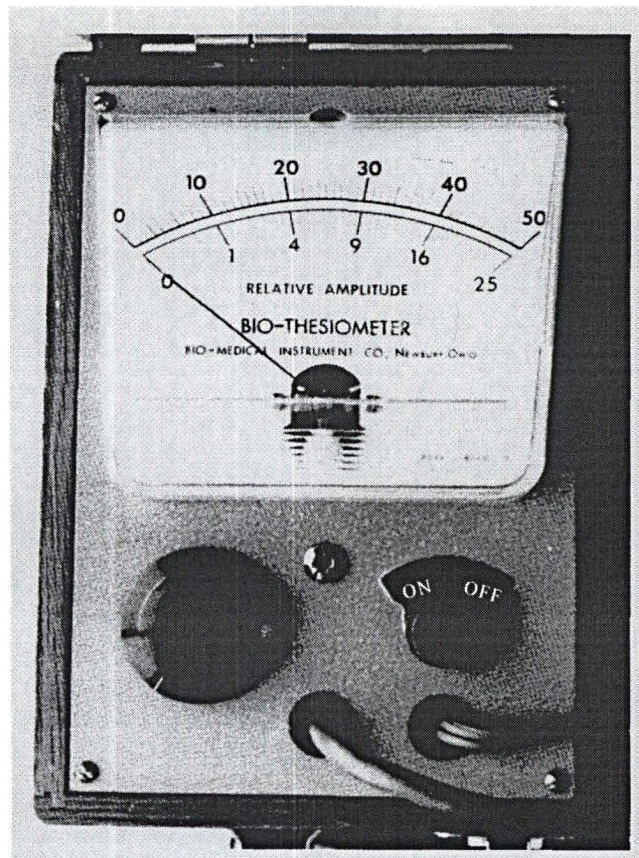


Fig. 3
Palestesiômetro
 Escala da amplitude em volts 0-50 e micrometros até 25.

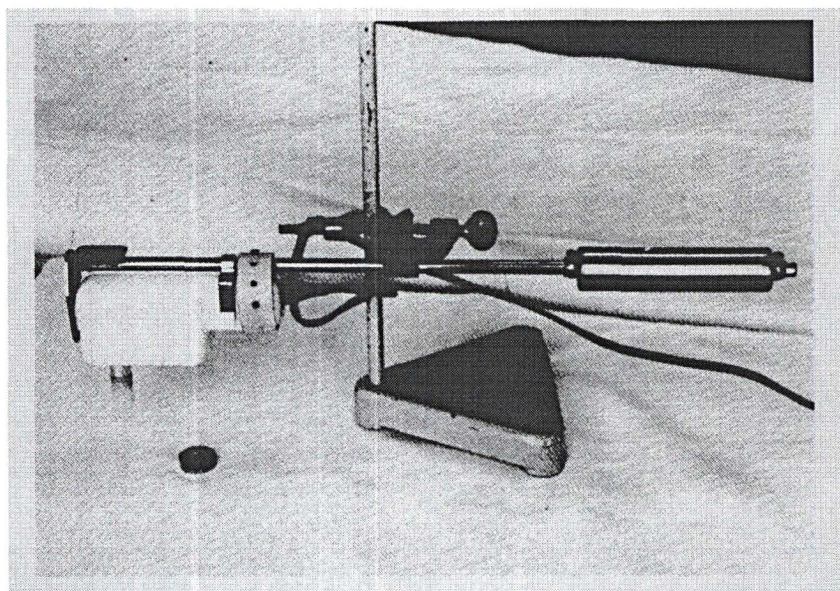


Fig. 4
Palestesiômetro
 Suporte bastão vibrador.

RESULTADOS

Foi utilizado o teste *t* de '**Student**' para o tratamento estatístico dos dados, cuja aplicabilidade testa a significância entre as médias dos valores do LPV, do VCN e dos exames séricos pré e pós-transplante. Verificou-se a normalidade e a gaussianidade das amostras, possibilitando o uso do referido teste estatístico. Para todas as análises, as diferenças foram consideradas significativas no nível de 5% ($p < 0.05$).

1.FATORES DE RISCOS

Em relação aos fatores de riscos para o desenvolvimento da neuropatia periférica, a principal associação clínica foi o uso de inseticidas, que ocorreu em três (7.0%) dos pacientes (tabela 13). Não foi detectado nenhum caso de diabetes ou de história familiar de doença neuromuscular.

TABELA 13 :FATORES PREDISPOENTES PARA NEUROPATIA PERIFÉRICA

FATORES ASSOCIADOS	FREQUÊNCIA
uso de inseticidas/agrotóxicos	3(7.0%)
*tto de hipertensão arterial sistêmica	2(4.7%)
*tto de epilepsia	2(4.7%)
*tto de doenças reumatológicas	1(2.3%)
*tto de tuberculose	1(2.3%)
*tto de hanseníase	1(2.3%)
uso de drogas recreativas**	1(2.3%)
insuficiência renal	1(2.3%)

*tto = tratamento

**maconha e cocaína

2.SINTOMAS

Em relação aos dados colhidos inicialmente durante a anamnese dirigida, valorizando as queixas envolvendo o SNP, a dificuldade de marcha em 12 (27.9%) e a fraqueza generalizada em 11 (25.65%) foram as principais. Não houve outras alterações sintomáticas no decorrer da internação.

3.EXAME FÍSICO

Quanto ao exame físico segmentar, a principal alteração observada foi a mucosite, que predominou em 33 (76.7%) dos pacientes na fase pós-TMO. A dificuldade de deglutição e a presença de sialorréia foram observadas nestes pacientes e consideradas secundárias.

4.EXAME NEUROLÓGICO

O exame neurológico apresentou como principais alterações distúrbios da coordenação motora e dos reflexos profundos na fase pós-TMO, conforme demonstrado nas tabelas 14 e 15.

TABELA 14 : ALTERAÇÕES DO EXAME NEUROLÓGICO

Alterações do exame neurológico	Frequência
hiperreflexia patelar	11(25.6%)
hiperreflexia aquiliana	7(16.3%)
tremor de repouso e ação + coréia	3(7.0%)
tremor de repouso, ação e postural	3(7.0%)
tremor de ação	1(2.3%)
dismetria + disdiacocinesia	1(2.3%)
coréia	1(2.3%)

TABELA 15 :ÍNDICES DE SIGNIFICÂNCIA NA ANÁLISE DO EXAME NEUROLÓGICO PRÉ E PÓS-TMO

Alterações exame neurológico	Significância*
reflexo patelar	NS(0.09)
reflexo aquiliano	NS(0.07)
coordenação motora	* (0.02)

*

NS > 0.05

* 0.01 - 0.05

** 0.001 - 0.01

*** 0.0000 - 0.001

5.ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

A análise estatística dos níveis séricos da creatinina, glicemia, albumina, creatinoquinase, aldolase, desidrogenase láctica e mucoproteínas no período pré

e pós-transplante, revelou diferenças significativas conforme demonstrado na tabela 16 (anexo 4).

TABELA 16: ÍNDICES SIGNIFICATIVOS NA ANÁLISE SÉRICA DOS EXAMES LABORATORIAIS

Níveis séricos	Pré-TMO	Pós-TMO	Significância*
glicemia	102.9 ± 20.1	114.8 ± 32.8	* (0.046)
albumina	3.77 ± 0.70	3.28 ± 0.36	*** (0.0001)

*

NS > 0.05

* 0.01 - 0.05

** 0.001 - 0.01

*** 0.0000 - 0.001

6.LIMIAR DE PERCEPÇÃO VIBRATÓRIA

O uso do palestesiômetro na avaliação do limiar de excitabilidade vibratória não demonstrou alterações significativas quando comparadas ao primeiro exame de controle (tabela 17).

TABELA 17: LIMIAIR DE PERCEPÇÃO VIBRATÓRIA

LIMIAIR DE PERCEPÇÃO VIBRATÓRIA	Pré-Transplante	Pós-Transplante	Significância*
2º quirodáctilo	5.35 ± 1.36	5.02 ± 1.55	NS
5º quirodáctilo	5.32 ± 1.27	5.17 ± 1.23	NS
1º pododáctilo	8.83 ± 2.32	8.67 ± 1.67	NS
5º pododáctilo	9.15 ± 1.83	10.37 ± 7.95	NS

*

NS > 0.05

* 0.01 - 0.05

** 0.001 - 0.01

*** 0.0000 - 0.001

7.VELOCIDADE DE CONDUÇÃO NERVOSA

Para a análise do VCN, consideramos os resultados do exame pós-TMO, visto que o primeiro exame normal era um dos critérios de inclusão. Analisaram-se as latências distal e proximal, as amplitudes distal e proximal, as durações dos potenciais compostos distal e proximal e a velocidade de condução nervosa. Quando considerado o universo dos pacientes, não houve alterações significativas no estudo dos nervos fibular e mediano sensitivo. Obtivemos um aumento na duração do potencial composto proximal do nervo mediano motor, uma diminuição da amplitude distal do nervo tibial posterior e um aumento da amplitude proximal do nervo sural, conforme demonstram as tabelas abaixo :

TABELA 18: ANÁLISE DA VELOCIDADE DA CONDUÇÃO NERVOSA

VCN MOTORA	Pré-Transplante	Pós-Transplante	Significância
Mediano*			
Latência distal	3.07 ± 0.36	3.20 ± 0.79	NS
Latência proximal	7.33 ± 0.78	7.30 ± 0.66	NS
Amplitude distal	14.8 ± 5.68	14.8 ± 5.04	NS
Amplitude proximal	14.3 ± 5.49	13.6 ± 5.62	NS
Duração distal	11.9 ± 1.87	12.5 ± 2.48	NS
Duração proximal	11.8 ± 1.58	12.6 ± 1.79	*
Velocidade de condução	57.5 ± 7.30	56.5 ± 5.68	NS

*(anexo 5)

VCN MOTORA	Pré-Transplante	Pós-Transplante	Significância
Fibular profundo*			
Latência distal	4.36 ± 0.58	4.51 ± 0.84	NS
Latência proximal	10.5 ± 1.11	10.8 ± 1.33	NS
Amplitude distal	10.4 ± 5.29	9.50 ± 4.17	NS
Amplitude proximal	9.76 ± 4.65	8.50 ± 3.64	NS
Duração distal	10.6 ± 2.30	10.61 ± 2.25	NS
Duração proximal	10.4 ± 1.62	11.12 ± 1.90	NS
Velocidade de condução	50.1 ± 5.21	47.90 ± 5.61	NS

*(anexo 6)

**TABELA 18: ANÁLISE DA VELOCIDADE DA CONDUÇÃO NERVOSA
(continuação)**

VCN MOTORA	Pré-Transplante	Pós-Transplante	Significância
Tibial posterior			
Latência distal	4.37 ± 0.82	4.54 ± 1.21	NS
Latência proximal	12.5 ± 1.65	12.7 ± 2.20	NS
Amplitude distal	21.5 ± 7.50	18.2 ± 7.40	*
Amplitude proximal	16.8 ± 7.07	15.7 ± 6.63	NS
Duração distal	10.8 ± 1.85	11.4 ± 1.83	NS
Duração proximal	12.3 ± 1.99	12.7 ± 2.19	NS
Velocidade de condução	52.1 ± 8.70	53.2 ± 11.9	NS

*(anexo 7)

VCN SENSITIVA	Pré-Transplante	Pós-Transplante	Significância
Mediano*			
Latência distal	2.67 ± 0.55	2.65 ± 0.38	NS
Latência proximal	7.23 ± 4.56	7.84 ± 8.17	NS
Amplitude distal	48.2 ± 16.1	47.0 ± 16.8	NS
Amplitude proximal	29.4 ± 9.55	30.5 ± 11.5	NS
Duração distal	2.13 ± 0.80	2.19 ± 0.96	NS
Duração proximal	2.55 ± 2.02	2.71 ± 2.75	NS
Velocidade de condução	63.1 ± 8.10	60.7 ± 6.96	NS

*(anexo 8)

VCN SENSITIVA	Pré-Transplante	Pós-Transplante	Significância
Sural*			
Latência distal	2.34 ± 0.49	2.40 ± 0.47	NS
Latência proximal	5.03 ± 0.74	5.38 ± 0.80	*
Amplitude distal	27.2 ± 8.83	28.1 ± 11.8	NS
Amplitude proximal	21.1 ± 9.46	17.7 ± 6.18	NS
Duração distal	1.50 ± 0.37	1.50 ± 0.37	NS
Duração proximal	1.66 ± 0.32	1.63 ± 0.39	NS
Velocidade de condução	51.5 ± 7.97	52.5 ± 9.58	NS

*(anexo 9)

*

NS > 0.05

* 0.01 - 0.05

** 0.001 - 0.01

*** 0.0000 - 0.001

Os dados também foram analisados de acordo com o uso de medicações nesse período, sendo que 34 pacientes, o número mais expressivo de nossa amostra, utilizaram a combinação de BUS, CFA, MTX e CSA. Nesses, também não foram detectadas diferenças significativas no estudo dos nervos fibular e mediano sensitivo. As alterações obtidas no aumento da duração do potencial composto proximal do nervo mediano motor e na diminuição da amplitude proximal do nervo sural já eram significativas. A diferença da amplitude distal do nervo tibial não correspondeu à casuística total.

A duração do potencial composto proximal do nervo mediano motor apresentou significância de $**0.003$ e a amplitude proximal do nervo sural de $*0.0381$ na análise dos 34 casos selecionados.

COMENTÁRIOS

Embora o TMO seja uma modalidade terapêutica ideal para várias enfermidades, a taxa de morbidade e mortalidade é estimada em 20 a 30% nos primeiros 90 dias (período recente). Esses números fazem considerar aspectos relevantes, como criteriosas indicações para o transplante e aperfeiçoamento dos cuidados médicos para aumento de sobrevivência. Na prática, isso significa que complicações latentes devem ser antecipadas, que distúrbios metabólicos e tóxicos devem ser prontamente identificados e fármacos, se disponíveis, devem ser administrados sem demora. Para isso, freqüentes e amplas monitorizações de parâmetros clínicos e laboratoriais são realizadas e constantemente revisadas. Uma equipe especializada com alto controle de qualidade faz-se necessária para que se evitem perdas preveníveis.

O acometimento do sistema nervoso é uma das complicações mais temidas no TMO e sua complexidade diagnóstica muitas vezes é fatal. As complicações que envolvem o SNC são reconhecidas e basicamente decorrem de infecções, alterações metabólicas e eventos vasculares. O acometimento do SNP é menos freqüente, ou pelo menos, pouco diagnosticado. Ele decorre freqüentemente da toxicidade dos agentes utilizados durante o condicionamento e a imunossupressão.

A toxicidade dos nervos periféricos costuma ser reversível com a suspensão da neurotoxina responsável pela lesão, o que infelizmente, limita a investigação da neuropatia quanto aos estudos eletroneurofisiológicos e histológicos (biópsia) [Sumner,1980]. Modelos de processos degenerativos induzidos por droga parecem produzir uma lesão do tipo **axonal** durante seu uso [Shaumburg et al,1992; Le Quesne,1993], sendo raras as descrições de degeneração primária do tipo desmielinizante.

A lesão axonal foi primeiramente descrita por Kaeser & Lambert em 1962, quando descreviam cobaias com intoxicação aguda por tálio; mas foi somente em 1966 que Barnes obteve a reprodução em laboratório de uma forma axonal pura induzida por acrilamida [Sumner,1980]. O termo 'dying-back' foi introduzido nesta época por se acreditar que esta degeneração iniciava-se nas porções distais do axônio. Posteriormente, o termo axonopatia distal foi preferencialmente utilizado, visto que demonstrou-se que as alterações inicialmente são multifocais nas porções distais dos axônios. Acredita-se que exista uma vulnerabilidade seletiva numa porção do axônio, e que, devido a uma anormalidade no transporte axoplásmico evolua com uma degeneração centrípeta [apud Sumner,1980]. A patogênese das axonopatias tóxicas tem sido elucidada por estudos experimentais, onde a duração e dose da toxina pode ser controlada. Nesses estudos, o envolvimento das fibras longas e de grande diâmetro, as associações com dose e duração da exposição e diferentes vulnerabilidades topográficas têm

sido caracteristicamente descritas [Thomas & Ochoa,1993; Jain,1996]. Embora agentes de proteção estejam em estudo [Mollman et al,1988; van der Hoop,1990], o tratamento ainda se encontra na dependência do reconhecimento precoce dos sinais de toxicidade para permitir modificações pela redução de doses ou trocas terapêuticas [Gilbert & Freimer,1993].

Outros fatores neuropáticos também devem ser lembrados na investigação desses pacientes. Condições determinantes de caquexia, tais como as doenças críticas crônicas, o câncer, o alcoolismo, a AIDS, as síndromes disabsortivas intestinais e os procedimentos cirúrgicos com redução de alças (malabsorção) são as principais causas de neuropatia periférica carencial [Wildebanks,1993]. Uma forma particular de neuropatia, a neuropatia dos pacientes críticos, também poderia ser considerada nos nossos pacientes, visto que ocorre em até 70% dos pacientes com sepsis ou falência de múltiplos órgãos [Witt et al,1992]. Trata-se de uma polineuropatia axonal motora que envolve principalmente as fibras distais. A etiologia é freqüentemente multifatorial, podendo envolver hipoalbuminemia. A incidência de neuropatia periférica parece aumentar quanto mais se melhora o tratamento suportivo do paciente e se prolonga o tempo de sobrevivência [Latronico et al,1996]. As leucemias aguda e crônica também podem comprometer o nervo periférico. São consideradas complicações raras com estimativa inferior a 5% mesmo quando combinadas com o envolvimento de nervos cranianos. A infiltração leucêmica é o principal mecanismo patogênico

[McLeod,1993a]. Outra forma de relação entre doença maligna e neuropatia periférica é a neuropatia paraneoplásica, que não tem sido descrita nesses tipos de neoplasias hematológicas [McLeod,1993b].

A proposta inicial deste trabalho consistiu na busca ativa de neuropatia periférica durante os primeiros 90 dias pós-TMO. Por restrições de ordem ética nosso projeto foi limitado, e realizamos o estudo da VCN apenas com eletrodos de superfície, não utilizando os de agulha, dadas as condições de severa granulocitopenia dos pacientes, principalmente durante esse período do processo do TMO e o risco de bacteremias transitórias [Daube,1996]. O protocolo de pesquisa incluiu a complementação com biópsia se alterações importantes fossem inicialmente detectadas no estudo da VCN, tendo em vista as circunstâncias citadas acima. Recentemente, Logigian e cols compararam a sensibilidade dessas duas técnicas, o estudo eletrofisiológico e a histologia, e constataram que o estudo morfológico foi mais fidedigno que o eletrofisiológico, dada a detecção de 52% de falso negativo quando utilizada a biópsia como padrão ouro. Esse mesmo estudo considerou a diferença quanto à invasibilidade destes testes e terminou por sugerir que a biópsia deveria ser considerada quando a fisiologia fosse indeterminada ou quando a apresentação da neuropatia fosse predominantemente sensitiva [Logigian et al,1994]. Não consideramos necessária a realização de biópsia nos nossos pacientes, visto que não houve alterações clínicas ou fisiológicas que justificassem essa invasibilidade.

Nossos pacientes foram submetidos a avaliações que visaram à detecção precoce de alterações periféricas. O protocolo terapêutico do Serviço de TMO do HC da UFPr para o tratamento de leucemias, anemias aplásticas e mielodisplasias utiliza preferencialmente combinação de drogas como o BUS, CSA, CFA e MTX. Esse serviço não preconiza radioterapia como rotina em seus pacientes. Portanto, as alterações secundárias a esse procedimento não se somaram aos resultados [Imrie et al,1994]. Embora a neuropatia periférica tenha sido descrita após o uso de etoposide (VP-16), o nosso único paciente submetido a essa droga não apresentou alterações que o diferenciassse dos demais.

Na investigação da neuropatia periférica faz-se necessária uma história adequada e um exame físico completo [Dyck et al,1996]. Neste sentido, os pacientes foram submetidos a anamneses direcionadas, que questionaram quanto à presença de fatores de riscos para o desenvolvimento da neuropatia periférica, bem como a presença de sintomas sensitivos e motores. Foram diretamente induzidas as perguntas como presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), cardiopatia (arritmias), doenças reumatológicas, lepra, epilepsia, álcool, tuberculose e distúrbios de humor, visto que as drogas utilizadas neste tratamento podem incluir aquelas cujo potencial neuropático já foi verificado. Entre essas citamos principalmente a amiodarona e hidralazina (arritmias cardíacas e HAS), disulfiram (álcool), dapsona (lepra), colchicina (hiperuricemia), isoniazida e etambutol (tuberculose), fenitoína (epilepsia),

imipramina e lítio (depressão), cloroquina, allopurinol, penicilamina, talidomida e ouro (doenças reumatológicas). Entre as drogas antineoplásicas encontram-se a cisplatina, citarabina, doxorubicina, misonidazole, vincristina, suramin, paclitaxel, docetaxel e taxol [Le Quesne,1993; Jain,1996; Freilich et al,1996]. Também abordaram-se diretamente possíveis exposições a toxinas industriais e ambientais, traumas e história familiar [Winer et al,1988; McLeod,1995].

As alterações neurológicas mais freqüentes no período observado foram tremores de ação, de repouso, ou a combinação de ambos, e coréia. A maioria dos pacientes submetidos ao TMO sofre de náuseas e vômitos durante o período de toxicidade do condicionamento, que sem dúvida causam estresse e podem levar a distúrbios hidroeletrolíticos. O reconhecimento desta complicação culminou em estratégias de uso profilático de medicações anti-eméticas, isoladas ou em conjunto, que na dependência do agente, da dose e da sensibilidade individual, podem acarretar distúrbios extrapiramidais como os encontrados nos nossos pacientes. Também foram descritas alterações séricas no nível de magnésio associadas a distúrbios de movimentos [Fredstrom et al,1995]. Todos os pacientes constantes deste estudo foram inicialmente advertidos quanto ao uso da metoclopramida, droga auxiliar de escolha no suporte do condicionamento nesse serviço, e após sua suspensão, houve melhora clínica.

Outro achado de exame foi a presença de hiperreflexia profunda patelar e aquiliana no período pós-transplante. Os reflexos tendinosos parecem ser

dependentes da sincronia da transmissão do impulso, bem como da efetividade de condução das fibras aferentes. Na presença de neuropatia periférica, é comum a diminuição (hipo ou arreflexia) dos reflexos tendinosos, podendo no entanto, não ser observada nas fases iniciais do comprometimento, principalmente se predominar o envolvimento de fibras pequenas [Kimura,1993]. A observação de hiperreflexia não pode ser relacionada e esta diferença pode ser atribuída aos aspectos emocionais do paciente no período do exame.

Foram observadas diferenças na análise da glicemia e albumina. Acreditamos que essas alterações possam ocorrer no período em que realizamos esta pesquisa, visto que, devido à toxicidade induzida no condicionamento, os pacientes tornam-se incapazes de alimentação oral, e são nutridos parenteralmente bem como mantidos sob soluções hipertônicas. Embora estatisticamente significativos, os valores variaram dentro da faixa de normalidade e não reproduziram alterações metabólicas que envolvessem o sistema nervoso central ou periférico.

Os testes quantitativos de sensibilidade são ferramentas úteis na investigação de diferentes modalidades de sensibilidade, principalmente na detecção precoce de neuropatia, embora não sejam rotineiramente utilizados. A parestesia é uma das formas de sensibilidade profunda e suas modificações traduzem acometimento principalmente das vias proprioceptivas. Nas lesões periféricas, há possibilidade de ocorrerem distúrbios proprioceptivos de maior

realce que os exteroceptivos, como em certas polineuropatias, especialmente nas polirradiculoneuropatias [Canelas,1958]. O método correntemente usado consiste no emprego de diapasões de baixa frequência. Contudo, o exame da sensibilidade vibratória com diapasões pode deixar de revelar alterações que só poderão ser demonstradas utilizando-se métodos quantitativos mais precisos, como o emprego do palestesiômetro. Os distúrbios da sensibilidade vibratória são encontrados em lesões localizadas ao longo das vias sensitivas, desde os nervos periféricos até o córtex parietal. O comprometimento dos funículos dorsais, bem como das fibras radiculares longas é o principal exemplo. O uso do palestesiômetro, no nosso estudo, não detectou alterações. A técnica e o manejo foram considerados simples e eficientes.

O estudo da VCN demonstrou apenas alterações não específicas. Para a análise das medidas das velocidades de condução nervosa, devemos considerar a condução nas fibras mielinizadas e nas não mielinizadas. As fibras mielinizadas são as que têm a condução mais rápida, denominadas de saltatória. As fibras não mielinizadas são as de condução mais lenta, ou também denominada condução contínua. Dentro de cada um destes grupos existem variabilidades de condução, sendo que a velocidade de condução é diretamente proporcional ao calibre dos nervos e às condições de mielinização [Dumitru,1995]. Nos estudos de rotina a avaliação é, em geral, realizada nas fibras mais rápidas [Kimura,1993]. Devemos lembrar que este exame complementar é operador-

dependente, e que os achados não somente dependem do examinador, como também da interpretação do mesmo e sua correlação clínica. Tanto a degeneração axonal quanto a desmielinizante podem levar à diminuição da VCN devido à perda de fibras condutoras rápidas e grandes ou pela presença de fibras nervosas em regeneração [Kimura,1993]. Evidências eletroneuromiográficas de desmielinização são a dispersão temporal (aumento da duração do potencial de ação), o aumento da latência distal e a redução na velocidade de condução para menos que 80% do limite inferior da normalidade em dois ou mais nervos motores. Na degeneração axonal observa-se uma discreta redução de até 30% do valor normal ou ainda normalidade na velocidade de condução. Amplitudes muito reduzidas com latências normais são consistentes com uma neuropatia axonal. Existe uma redução do potencial de ação e evidências eletromiográficas de desinervação. A condução sensitiva é usualmente diminuída, com redução da amplitude do potencial de ação em ambos os tipos de lesão [Dumitru,1995; McLeod,1995]. A tabela 19 sumariza os principais achados.

TABELA 19 : CARACTERÍSTICAS ELETROFISIOLÓGICAS NA DEGENERAÇÃO AXONAL E DESMIELINIZAÇÃO SEGMENTAR [Oh,1984]

CARACTERÍSTICAS	DEGENERAÇÃO AXONAL	DESMIELINIZAÇÃO SEGMENTAR
Condução motora (eletrodo superfície)		
-amplitude	↓↓	N ou ↓ , bloqueio condução
-duração	N	dispersão temporal
-onda	N	N ou multifásica
-latência terminal	N ou ↑ (<150%)•	↑↑ (>150%)•
-velocidade condução	N ou ↓ (>60%)•	↓↓ (<60%)•
Condução sensitiva (eletrodo superfície)		
-amplitude	↓↓ ou ausente	N, ↓ ou ausente
-duração	N	↑ ou raramente dispersão temporal
-onda	N	raramente multifásica
-velocidade condução	N ou ↓ (>60%)	↓↓ (<60%)

*↓ diminuído, ↑ aumentado, N normal

•percentagem da média da normalidade

As alterações observadas no nosso estudo foram o aumento da duração do potencial composto proximal do nervo mediano motor, a diminuição da amplitude distal do nervo tibial posterior e o aumento da amplitude proximal do nervo sural. Isoladamente não foram consideradas significativas. A alteração da duração do potencial raramente é considerada de benefício diagnóstico. A amplitude, ao contrário, é um dos parâmetros mais freqüentemente utilizados para detecção dos distúrbios de condução. A resposta evocada reflete tanto o número de fibras condutoras quanto o grau de sincronia dessa condução. A redução observada pode indicar uma perda inicial de um número reduzido de fibras condutoras, ou nesses pacientes, uma perda secundária de fibras

musculares. A interpretação dos resultados vai depender da correlação com outros achados eletrodiagnósticos. Obtivemos somente alterações isoladas, que no momento, não são consistentes para sugerirmos processos degenerativos. Consideramos as variabilidades relacionadas ao local do posicionamento de eletrodos como possíveis justificativas para a diferença verificada. Estudos sugerem que o uso de eletrodos grandes pode minimizar esta situação [van Dijk et al,1995; Tjon-A-Tsien et al,1996]. Ressaltamos que as técnicas de registros de condução utilizadas foram as rotineiras, abrangendo portanto, fibras grandes, cujos parâmetros podem estar normais em neuropatias de pequenas fibras.

Verificamos, com nossos resultados, que as drogas utilizadas neste serviço não produzem toxicidade periférica nos primeiros 90 dias pós-TMO. Reconhecemos que o estudo por biópsia seria necessário para documentar a presença de neuropatia de pequenas fibras, e que estudos a longo prazo deveriam ser realizados para melhor estimativa desses resultados. O acompanhamento desses pacientes deveria ser realizado para afastar efeitos tardios; no entanto, encontramos dificuldade devido à gravidade das doenças e recusa dos pacientes de participarem de estudos prolongados.

CONCLUSÕES

1. Não houve diferença na detecção diagnóstica quando comparados o exame clínico neurológico, o teste de limiar de sensibilidade vibratória e o estudo da velocidade de condução nervosa.
2. Verificou-se presença de hiperreflexia profunda patelar e aquiliana no exame neurológico pós-transplante, a qual não pode ser relacionada com os aspectos fisiológicos.
3. Observaram-se alterações de coordenação motora na fase pós-transplante, que foram atribuídas à medicação anti-emética utilizada no suporte do condicionamento.
4. Houve diferenças estatisticamente significativas nos exames laboratoriais, com alterações de hiperglicemia e hipoalbuminemia no período pós-transplante, mas que não foram suficientes para produzir alterações neuropáticas.

5.O estudo da velocidade de condução nervosa, realizado dentro do período médio de 90 dias pós TMO, demonstrou aumento da duração do potencial composto proximal do nervo mediano motor, diminuição da amplitude distal do nervo tibial posterior e aumento da amplitude proximal do nervo sural. Os achados isolados não permitiram a definição de desordens neuropáticas.

6.O protocolo terapêutico do Serviço de TMO da UFPR para leucemias, anemias aplásticas e mielodisplasias, que utiliza prioritariamente a combinação de drogas como BUS, CFA, MTX e CSA, não ocasiona toxicidade neurológica periférica no período avaliado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS C, AUGUST CS, MAGUIRE H, SLADKY JT. Neuromuscular complications of bone marrow transplantation. *Pediatr Neurol* 1995; 12:58-61.
- AMATO AA, BAROHN RJ, SAHENK Z, TUTSCHKA PJ, MENDELL JR. Polyneuropathy complicating bone marrow and solid organ transplantation. *Neurology* 1993; 43:1513-1518.
- ANTMAN KS, GRIFFIN JD, ELIAS AL, SOGINSKI MA, RYAN L, CANNISTRA SA, OETTE D, WHITLEY M, FREI E, SCHNIPPER LE. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression. *N Engl J Med* 1988; 319:593-598.
- APPLETON RE, FARRELL K, TEAL P, HASHIMOTO AS, WONG PKH. Complex partial status epilepticus associated with cyclosporin A therapy. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1989; 52:1068-1071.
- ARGOV Z, MASTAGLIA FL. Drug induced peripheral neuropathies. *Br Med J* 1979; 1:663-666.
- ARIMURA K, STÄLBERG E, ARIMURA Y, SAKODA S, SUWAZONO S, HIDEHITO I. Nerve conduction studies in Japanese and Swedish subjects. *Muscle Nerve* 1990; 13:976.
- ATKINSON K, BIGGS J, DARVENIZA P, BOLAND J, CONCANNON A, DODDS A. Cyclosporine-associated central nervous system toxicity after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1984; 38:34-37.
- ATKINSON K, BIGGS J, DARVENIZA P. Spinal cord and cerebellar-like syndromes associated with the use of cyclosporine in human recipients of allogeneic marrow transplant. *Transplant Proc* 1985; 17:1673-1675.
- ATKINSON K. Chronic graft-versus host disease. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5:60-82.
- BASHIR RM, BIERMAN P, McCOMB R. Inflammatory peripheral neuropathy following high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10:305-306.
- BICKERSTAFF ER. Exame do Paciente Neurológico. In: Bickerstaff ER ed. Rio de Janeiro : Livraria Atheneu, 1987:397p.
- BLEASEL AF, TUCK RR. Variability of repeated nerve conduction studies. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991; 81:418-420.
- BOLGER GB, SULLIVAN KM, SPENCE AM, APPELBAUM FR, JOHNSTON R, SANDERS JE, DEEG HJ, WITHERSPOON RP, DONEY KC, NIMS J, THOMAS ED, STORB R. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: relationship to chronic graft-versus-host disease. *Neurology* 1986; 36:1087-1091.
- BORTIN MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation* 1970; 9:571-587.
- BOWYER SL, LaMOTHE MP, HOLLISTER JR. Steroid myomathy : incidence and detection in a population with ashma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:234-242.

- CALNE DB, PALLIS CA. Vibratory sense : a critical review. *Brain* 1966; 89:723-746.
- CANELAS HM. Sensibilidade Vibratória. *Arq Neuropsiquiatr* 1958; 16:275-352.
- CHESON BD, LACERNA L, LEYLAND-JONES B, SAROSY G, WITTES RE. Autologous bone marrow transplantation. Current status and future directions. *Ann Intern Med* 1989; 110:51-65.
- CLAMON GH. Alkylating Agents. In: Perry MC, ed. *The Chemotherapy Source Book*. Baltimore : Williams & Wilkins, 1992:286-300.
- COLE CH, ROGERS PCJ, PRITCHARD S, PHILLIPS G, CHAN KW. Thalidomide in the management of chronic graft-versus-host disease in children following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14:937-942.
- COLLENS WS, ZILINSKY JD, BOAS LC. Impaired Vibratory Sense in Diabetes. *Am J Med* 1946;1:638-641.
- CRAWFORD SW, MEYERS JD. Respiratory disease in bone marrow transplantation. In: Shellmer J et al, eds. *Respiratory disease in the immunosupressed host*. 1st ed. Philadelphia : J.B.Lippincott, 1991:595-620.
- DAUBE JR. The art of needle electromyography. *Annual Seminars vol XI - Neuromuscular Disease*; 1996 San Francisco, Califórnia, 377:01-26.
- DAVIS DG, PATCHELL RA. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurol Clin* 1988; 6:377-387.
- DEEG HJ, LOUGHRAN TP, STORB R, KENNEDY MS, SULLIVAN KM, DONEY K, APPELBAUM FR, THOMAS ED. Treatment of human acute graft-versus-host disease with antithyocyte globulin and cyclosporine with or without methylprednisolone. *Transplantation* 1985; 40:161-166.
- DIOSZEGHY P, STALBERG E. Changes in motor and sensory nerve conduction parameters with temperature in normal and diseased nerve. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1992; 85:229-235.
- DUMITRU D. Nerve Conduction Studies. In: Dumitru D, ed. *Eletrodiagnostic Medicine*. Philadelphia : Hanley & Belfus, 1995:111-175.
- DYCK PJ, OVIATT KF, LAMBERT EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 1981; 10:222-226.
- DYCK PJ, DYCK JB, GRANT IA, FEALEY RD. Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. *Neurology* 1996; 47:10-17.
- EMMANUEL D, CUNNINGHAM I, JULES-ELYSEE K. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Int Med* 1988; 109:777-782.
- FALCK B, ANDREASSEN S, GROTH T, LANG H, MELANDER M, NURMI A, ROSENFALCK A, STSLBERG E, SUOJANEN M. The development of a multicenter database for reference values in clinical neurophysiology -principles and examples. *Comput Met Prog Biomed* 1991; 34:145-162.
- FERRARA JLM, DEEG HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1991; 324:667-674.
- FORMAN SJ. Bone marrow transplantation (preface). *Hematol Oncol Clin Noth Am* 1990, vol 4, n° 3, p XI.

- FOUCAR K, DYCK FR. Interpretation of postchemotherapy and postransplantation bone marrow specimens. In : Knowles DM ed. *Neoplastic Hematopathology* . Baltimore : Williams & Wilkins, 1992:1439-1455.
- FOX Jr JC, KLEMPERER WW. Vibratory Sensibility - a quantitative study of its thresholds in nervous disorders. *Arch Neurol Psychiat* 1942; 48:622-646.
- FREDSTROM S, ROGOSHESKE J, GUPTA P, BURNS LJ. Extrapramidal symptoms in a BMT recipient with hyperintense basal ganglia and elevated manganese. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:989-992.
- FREILICH RJ, BALMACEDA C, SEIDMAN AD, RUBIN M, DeANGELIS LM. Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. *Neurology* 1996;47:115-118.
- FURLONG TG, GALLUCCI BB. Pattern of occurrence and clinical presentation of neurological complications in bone marrow transplant patients. *Cancer Nursing* 1994; 17:27-36.
- GHANY AM, TUTSCHKA PJ, McGHEE RB, AVALOS BR, CUNNINGHAM I, KAPOOR N, COPELAN EA. Cyclosporine-associated seizures in bone marrow transplant recipients given busulfan and cyclophosphamide preparative therapy. *Transplantation* 1991; 52:310-315.
- GILBERT MR, FREIMER ML. Neurotoxicity of cytotoxic agents. In:Johnson RT, Griffin JW eds. *Current Therapy in Neurologic Diseases*. 4th ed. St. Louis : BC Decker, 1993:312-316.
- GRANDINI DL, NÓBREGA JAM, JULIANO I. Valores normais das velocidades de condução nervosa em um grupo de 101 pessoas. *Arq Neuropsiquiatr* 1992, 50:50-55.
- GRAU JM, CASADEMONT J, MONFORTE R. Myasthenia gravis after bone marrow transplantation : report of a new case and pathogenic considerations. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5:435-437.
- GRAUS F, SAIZ A, SIERRA J, ARBAIZA F, ROVIRA M, CARRERAS E, TOLOSA E, ROZMAN C. Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia. *Neurology* 1996; 46:1004-1009.
- GREENSPAN A, DEEG HJ, COTTLER-FOX M, SIRDOSKI M, SPITZER TR; KATTAH J. Incapacitating peripheral neuropathy as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5:349-352.
- GROEN PC, AKSAMIT AJ, RAKELA J, FORBES GS, KROM AF. Central Nervous System toxicity after liver transplantation. *N Engl J Med* 1987; 317:861-867.
- HAGENSEE ME, BENYUNES M, MILLER JA, SPACH DH. *Campylobacter jejuni* bacteremia and Guillain-Barre syndrome in a patient with GVHD after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:349-351.
- HERVE P. Perspectives in the prevention and treatment of acute graft versus host disease. *Bone Marrow Transplantation* 1991; 7(suppl 2):117-119.
- IMRIE KR, COUTURE F, TURNER CC, SUTCLIFFE SB, KEATING. Peripheral neuropathy following high-dose etoposide and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:77-79.
- JAIN KK. Drug-induced peripheral neuropathies. In: Jain KK ed. *Drug-induced neurological disorders*. Seattle : Hogrefe & Huber Publishers, 1996:209-234.
- JEHN U, FINK M, GUNDLACH P, BISE K, DECKSTEIN WD, WILSKE B. Lethal cardiac and cerebral toxoplasmosis in a patient with acute myeloid leukemia after

- successful allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1984; 38:430-433.
- JERMAN MR, FICK Jr RB. Nonbacterial thrombotic endocarditis associated with bone marrow transplantation. *Chest* 1986; 90:919-922.
- KAHAN BD. Cyclosporina. *N Engl J Med* 1989; 321:1725-1738.
- KAPLAN RS, WIERNIK PH. Neurotoxicity of Antineoplastic Drugs. *Semin Oncol* 1982; 9:103-130.
- KIMURA J, MACHIDA M, ISCHIDA T, YAMADA T, RODNITZKY RL, KUDO Y, SUZUKI S. Relation between the size of compound sensory or muscle action potentials, and length of nerve segment. *Neurology* 1986; 36:647-652.
- KIMURA J. Eletrodiagnosis in disease of nerve and muscle - Principles and Practice. 2°ed. Philadelphia : FA Davis, 1989:709p.
- KIMURA J. Nerve conduction studies and electromyography. In:Dyck PJ et al, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1993:598-644.
- LATRONICO N, FENZI F, RECUPERO D, GUARNIERI B, TOMELLERI G, TONIN P DE MARIA G, ANTONINI L, RIZZUTO N, CANDIANI A. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 1:1579-1582.
- LE QUESNE. Neuropathy due to drugs. In: Dyck PJ et al, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1993:1571-1581.
- LOGIGIAN EL, KELLY Jr JJ, ADELMAN LS. Nerve conduction and biopsy correlation in over 100 consecutive patients with suspected polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1994; 17:1010-1020.
- LOPEZ J, ULIBARRENA C, GARCIA LJ, ODRIOZOLA J, ORTEYZA JP, SASTRE JL, NAVARRO JL. Thalidomide as therapy for intestinal chronic GVHD. *Bone marrow transplant* 1983; 11:251-252.
- LÖWENBERG B, van GIJN J, PRINS E, POLDERMAN AM. Fatal cerebral toxoplasmosis in a bone marrow transplant recipient with leukemia. *Transplantation* 1983; 35:30-34.
- MAGUIRE H, AUGUST C, SLADKY J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : a previously unreported complication of bone marrow transplantation. *Neurology* 1989; 39 (suppl 1):410.
- MacDONALD DR. Neurotoxicity of chemotherapeutic agents. In:Perry MC ed. *The Chemotherapy Source Book*. Baltimore : Williams & Wilkins, 1992:666-679.
- MARQUES JR W, BARREIRA AA, HERRERA RF. Diagnóstico das neuropatias periféricas : alguns fatores relevantes para a realização dos diagnósticos. *Arq Neuropsiquiatr* 1992, 50:441-447(a).
- MARQUES JR W, HERRERA RF, BARREIRA AA. Diagnóstico das neuropatias periféricas : perfil dos pacientes sem diagnóstico etiológico estabelecido. *Arq Neuropsiquiatr* 1992, 50:463-467(b).
- McDONALD GB, SHULMAN HM, SULLIVAN KM, SPENCER GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part I. *Gastroenterology* 1986; 90:460-477.
- McLEOD JG. Peripheral neuropathy associated with lymphomas, leukemias, and polycythemia vera. In: Dyck PJ et al, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993:1591-1598(a).

- McLEOD JG. Paraneoplastic neuropathies. In: Dyck PJ et al, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1993:1583-1590(b).
- McLEOD JG. Investigation of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:274-283.
- MEMON M, SILVERMAN MM, BLOOM EJ, LISTER J, MYERS DJ, PINCUS SM, RYBKA WB, BALL ED. Reversible cyclosporine-induced cortical blindness in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:283-286.
- MOLLMAN JE, GLOVER DJ, HOGAN WM, FURMAN RE. Cisplatin Neuropathy : risk factors, prognosis and protection by WR-2721. *Cancer* 1988; 61:2192-2195.
- MONTEIRO L, ALMEIDA-PINTO J, ROCHA N, LOPES G, ROCHA J. Case report: Cyclosporin A induced neurotoxicity. *Br J Radiology* 1993; 66:271-272.
- MORGAN M, DODDS A, ATKINSON K, SZER J, DOWNS K, BIGGS J. The toxicity of busulphan and cyclophosphamide as the preparative regimen for bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1991; 77:529-534.
- MYERS SE, WILLIAMS SF. Guillain-Barré syndrome after autologous bone marrow transplantation for breast cancer : report of two cases. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:341-344.
- NELSON KR, McQUILLEN MP. Neurologic complications of graft-versus-host disease. *Neurol Clin* 1988; 6:389-403.
- OH SJ. Interpretation of Nerve Conduction Data. In: OH SJ ed. *Clinical Electromyography - Nerve Conduction Studies*. Baltimore : University Park Press 1984:353-365.
- PALMER BF, TOTO RD. Severe neurologic toxicity induced by cyclosporine A in three renal transplant patients. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:116-121.
- PASQUINI R. Trasplante Alogénico. In: Borrascas et al ed. *Enciclopedia IberoAmericana de Hematología*. España : Ediciones Universidad Salamanca 1992:673-688.
- PATCHELL RA, WHITE CL, CLARK AW, BESCHORNER WE, SANTOS GW. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurology* 1985; 35:300-306(a).
- PATCHELL RA, WHITE CL, CLARK AW, BESCHORNER WE, SANTOS GW. Nonbacterial thrombotic endocarditis in bone marrow transplant patients. *Cancer* 1985; 55:631-635(b).
- PATCHELL RA. Neurological complications of organ transplantation. *Ann Neurol* 1994; 36:688-703.
- PERRY A, METHA J, IVESON T, TRELEAVEN J, POWLES R. Guillain-Barré syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14:165-167.
- PLUMB CS, MEIGS JW. Human Vibration Perception. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:103-106.
- REECE DE, FREI-LAHR DA, SHEPHERD JD, DOROVINI-ZIS K, GASCOYNE RD, GRAEB DA, SPINELLI JJ, BARNETT MJ, KLINGEMANN HG, HERZIG GP, PHILLIPS GL. Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8:393-401.
- REYES MG, NORONHA P, THOMAS W, HEREDIA R. Myositis of chronic graft versus host disease. *Neurology* 1983; 33:1222-1224.

- ROELOFS RI, HRUSHESKY W, ROGIN J, ROSENBERG L. Peripheral sensory neuropathy and cisplatin chemotherapy. *Neurology* 1984; 34:934-938.
- ROGERS LR, CHO ES, KEMPIN S, POSNER JB. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis : clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med* 1987; 83:746-756.
- ROUAH E, GRUBER R, SHEARIER W, ARMSTRONG D; HAWKINS EP. Graft-versus-Host Disease in the Central Nervous System. A real entity ? *Am J Clin Pathol* 1988; 89:543-546.
- RUBIN AM, KANG H. Cerebral blindness and encephalopathy with cyclosporin A toxicity. *Neurology* 1987; 37:1072-1076.
- SANTOS GW. Bone marrow transplantation. *Adv Intern Med* 1979; 24:157-182.
- SANTOS GW. History of bone marrow transplantation. *Clin Hematol* 1983; 12:611-639.
- SCHILLER G, GALE RP. Perspective - Is there an effective therapy for chronic graft-versus-host disease ? *Bone Marrow Transplant* 1983; 11:189-192.
- SCHILSKY RL. Antimetabolites. In: Perry MC ed. *The Chemotherapy Source Book*. Baltimore : Williams & Wilkins, 1992:301-317.
- SCHMITZ H, ENDERS G. Cytomegalovirus as a frequent cause of Guillain-Barré syndrome. *J Med Virol* 1977; 1:21-27.
- SHAUMBURG HH, THOMAS PK, BERGER AR. In: *Disorders of Peripheral Nerves*. FA Davis Co, Philadelphia, 1992; p 348.
- SHIMODA K, GONDO H, HARADA M, SANO T, NAKAMURA M, OTSUKA T, OKAMURA S, NIHO Y. Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14:155-156.
- SHULMAN HM, HINTERBERGER W. Hepatic veno-occlusive disease - liver toxicity after bone marrow transplantation . *Bone Marrow Transplant* 1987; 10:197-214.
- SNIDER S, BASHIR R, BIERMAN P. Neurologic complications after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease. *Neurology* 1994; 44:681-684.
- STALBERG E, FALCK B. Clinical Motor Nerve Conduction Studies. *Meth Clin Neurophysiol* 1993; 4:61-80.
- STEINNESS IB. Vibratory Perception in Normal Subjects. *Act Med Scand* 1957; 158:315-325.
- STETSON DS, ALBERS JW, SILVERSTEIN BA, WOLFE RA. Effects of age, sex and anthropometric factors on nerve conduction measures. *Muscle Nerve* 1992; 15:1095-1104.
- STORB R, DEEG HJ, PEPE M, APPELBAUM F, ANASETI C, BEATTY P, BESINGER W, BERENSON R, BUCKNER CD, CLIFT R, LONGTON G, HANSEN J, HILL R, LOUGHAN T Jr, MARTIN P, SINGER J, SANDERS J, STEWART P, SULLIVAN K, WITHERSPOON R, THOMAS ED. Metrotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia : long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989; 73:1729-1734.
- SULLIVAN KM, KOPECKY KJ, JOCOM J, FISHER L, BUCKNER CD, MEYERS JD, COUNTS GW, BOWDEN RA, PETERSEN FB, WITHERSPOON RP, BUDINGER MD, SCHWARTZ RS, APPELBAUN FR, CLIFT RA, HANSEN JÁ, SANDERS JE, THOMAS ED, STORB R. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of

- intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323:705-712.
- SULLIVAN KM. Complications of bone marrow transplantation. In: Hoffman R et al, eds. *Hematology - Basic Principles and Practice*. New York : Churchill Livingstone Inc, 1991:242-249.
- SUMNER AJ. Axonal Polyneuropathies. In: Sumner AJ. *The physiology of peripheral nerve disease*. Baltimore : W.B.Saunders, 1980:340-357.
- SUREDA A, OTEYZA JP, LARAÑA JG, ODRIÓZOLA J. High-dose busulfan and seizures. *Ann Intern Med* 1989; 6:543-544.
- TABAK DG. Transplante de Medula. In: Schwartzmann G. *Oncologia Clínica - Princípios e Prática*. Porto alegre : Artes médicas, 1991:171-180.
- THOMAS ED, LOGHTE Jr HL. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; Boston 257:491-496.
- THOMAS PK, OCHOA J. Clinical Features and Differential Diagnosis. In: Dyck PJ et al, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993:749-769.
- THOMPSON SW, DAVIS LE, KORNFELD N. Cisplatin neuropathy : clinical, electrophysiologic, morphologic and toxicologic studies. *Neurology (NY)* 1982, 32:A133.
- THOMPSON CB, SANDERS JE, FLOURNOY N. The risks of central nervous system relapse and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplants for acute leukemia. *Blood* 1986; 67:195-199.
- TJON-A-TSIEN AML, LEMKES HHPJ, van der KAMP-HUYTS AJC, van DIJK JG. Large electrodes improve nerve conduction repeatability in controls as well as in patients with diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1996; 19:689-695.
- TOBLER WD, WEIL S. Epidural lipomatosis and renal transplantation. *Surg Neurol* 1988; 29:141-144.
- TRELEAVEN J, SMITH C. Late effects of bone marrow transplantation. In: Treleaven J, Barret J, eds. *Bone Marrow Transplantation in Practice*. Churchill Livingstone, 1989:343-348.
- van der HOOP RG. Prevention of cisplatin neurotoxicity with an ACTH(4-9) analogue in patients with ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990; 322:89-94.
- van der MEER JWM, GUIOT HFL, van den BROEK PJ, van FURTH R. Infection in bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1984; 21:123-140.
- van DIJK JG, TJON-A-TSIEN AML, van der KAMP W. CMAP variability as a function of electrode site and size. *Muscle Nerve* 1995; 18:68-73.
- VELU TH, DEUSSCHE L, STRYCKMANS PA. Cyclosporin - associated fatal convulsions. *Lancet* 1985; 26:219-220.
- VIEIRA S, HOFFMANN R. *Estatística Experimental*. Editora Atlas AS, 1989, São Paulo.
- VOGELSANG GB, TAYLOR S, GORDON G, HESS AD. Thalidomide, a potent agent for the treatment of graft-versus-host disease. *Transplantation proceedings* 1986; 18:904-906.
- VOGELSANG GB. Acute graft-versus-host disease. In: Champlin R, ed. *Bone Marrow Transplantation*, 1st ed. Norwell : Kluwer Academic Press, 1990:55-77.
- VOGELSANG GB, FARMER ER, HESS AD, ALTAMONTE V, BESCHORNER WE, JABS DA, CORIO RL, LEVIN LS, COLVIN OM, WINGARD Jr, SANTOS GW.

- Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1992; 326:1055-1058.
- VOSE JM, ARMITAGE JO. Bone Marrow Transplantation. In: Perry MC, ed. *The Chemotherapy Source Book*. Baltimore : Williams & Wilkins, 1992:280-300.
- WALKER RW, BROCHSTEIN JA. Neurologic complications of immunosuppressive agents. *Neurol Clin* 1988; 6:261-278.
- WATKINS SM, GRIFFIN JP. High incidence of vincristine-induced neuropathy in lymphomas. *Br Med J* 1978; 1:610-612.
- WEINER RS. Interstitial pneumonia following bone marrow transplantation. *Progress in Bone Marrow Transplantation* 1987; 507-23.
- WEISS HD, WALKER MD, WIERNIK PK. Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents. *N Engl J Med* 1974; 291:75-81.
- WERNECK LC, MULINARI AS, LAFFITE A, KESIKOWSKI LB. Polineuropatia Urêmica. Estudo clínico-eletroneurográfico de 33 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1979; 37:356-372.
- WERNECK LC, MULINARI AS, LAFFITE A, KESIKOWSKI LB. Polineuropatia Urêmica. Estudo do Limiar de percepção vibratória em 19 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 1984; 42:215-220.
- WILDEBANK AJ. Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. In: Dyck PJ et al, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993:1311-1321.
- WINER JB, HUGHES RAC, ANDERSON MJ, JONES DM, KANGRO H, WATKINS RPF. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. II Antecedent events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 5:613-618.
- WITT NJ, ZOCHODNE DW, BOLTON CF, GRAND'MAISON F, WELLS G, YOUNG GB, SIBBALD WJ. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99:176-184.
- WIZNITZER M, PACKER RJ, AUGUST CS, BURKEY ED. Neurological complications of bone marrow transplantation in childhood. *Ann Neurol* 1984; 16:569-576.
- ZÉTOLA VHF, FOLLADOR F, TEIVE HG, ZANIS NETO J, MEDEIROS CR, ANDRADE RJ, PASQUINI R, WERNECK LC. Complicações Neurológicas no Transplante de Medula Óssea: análise de 662 casos (Abstrato). *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54 (suppl 1996):O 91.

ANEXO 1

PROTOCOLO:

Nº:

Nome:

Sexo: 1.M

2.F

RG:

idade:

Cor: 1.B

2.N

3.A

4.P

Diagnóstico:

1.A.A.

2.L.L.A

3.L.M.A

4.L.M.C

5.MDS

Tempo de diagnóstico:

Tratamento prévio:

1.nenhum

2.transusão sangüínea

3.radioterapia

4.quimioterapia

5.corticoterapia

nº:

Drogas utilizadas anteriormente:

fármaco

posologia

via de uso

tempo uso

ef.colateral

Condições associadas:

1.nenhuma

2.doenças reumatológicas

3.drogas recreativas

4.drogas hipnóticas e psicotrópicas

5.inseticidas

6.epilepsia

7.cardiopatía

8 diabetes

9.TB

10.Aids

11.etilismo

12.MH

13.HAS

14.outras

Anamnese dirigida:

1. ausência de sintomatologias
2. dificuldade para andar ou correr
3. dificuldade para subir escadas
4. dificuldade para descer escada
5. dificuldade para pentear o cabelo
6. dificuldade para preensão palmar
7. dificuldade para levantar o pé
8. dores musculares difusas
9. dores musculares generalizadas
10. dores musculares durante exercícios
11. câimbras
12. tremores
13. atrofia muscular
14. distúrbios de sensibilidade em MMSS
15. distúrbios de sensibilidade em MMII
16. dores articulares
17. dificuldade para manipular pequenos objetos com as mãos
18. ptose palpebral
19. diplopia
20. disfagia
21. disfonia
22. alteração da acuidade auditiva
23. outras queixas

Data :

DADOS LABORATORIAIS	Pré admis	Pós-condicio	Alta	Extra
Creatinina				
Uréia				
Glicemia Jejum				
Proteína total				
Fração gama				
Sorologias				
mucoproteínas				
aldolase				
CPK				
LDH				
EXAME SEGMENTAR				
Peso				
P. sistólica				
P. diastólica				
Frequência cardíaca				
Frequência respiratória				
Alt. pele/mucosas/fâneros				
Ausculta cardíaca				
Ausculta pulmonar				
Palpação abdomen				

EXAME NEUROLÓGICO				
Funções corticais				
Fundoscopia				
Campimetria por confrontação				
Acuidade visual				
Reflexo fotomotor				
Reflexo corneano				
Motilidade ocular				
Sensibilidade da face				
Reflexo corneopalpebral				
Motilidade facial				
Reflexo do vômito				
Mobilidade úvula/palato mole				
Força muscular trapézio				
Força muscular ECM				
Inspeção da língua				
Atrofia muscular				
Diminuição força muscular				
Fasciculação				
Coordenação				
Romberg				
Hiporeflexia				
Babinski				
Marcha				
Diminuição da sensibil.tátil				
Diminuição da sensibil.dolorosa				
Alteração de noção segmentar				
Espessamento de n.periférico				
LIMAR DE SENSIBILIDADE VIBRATORIA				
2° quirodáctilo D				
5° quirodáctilo D				
2° quirodáctilo E				
5° quirodáctilo E				
1° pododáctilo D				
5° pododáctilo D				
1° pododáctilo E				
5° pododáctilo E				
VELOCIDADE DE CONDUÇÃO. NERVOSA				
Nervo mediano motor - braço				
Latência distal				
Latência proximal				
Amplitude				
Duração				
Velocidade				
Nervo mediano motor - antebraço				
Latência distal				
Latência proximal				

Amplitude				
Duração				
Velocidade				
Nervo mediano sensitivo - braço				
Latência distal				
Latência proximal				
Amplitude				
Duração				
Velocidade				
Nervo fibular - perna				
Latência distal				
Latência proximal				
Amplitude				
Duração				
Velocidade				
Nervo fibular - joelho				
Latência distal				
Latência proximal				
Amplitude				
Duração				
Velocidade				
Nervo tibial posterior				
Latência distal				
Latência proximal				
Amplitude				
Duração				
Velocidade				
Nervo sural				
Latência 14 cm				
Latência 21 cm				
Amplitude				
Duração				
Velocidade				

ELETROMIOGRAFIA:

BIÓPSIA:

TERMO DE CONSENTIMENTO

APLICAÇÃO DE ESTUDO ELETRONEURODIAGNÓSTICO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA

NOME: _____ REGISTRO: _____
IDADE: _____

Como paciente, você tem o direito de saber sobre os procedimentos os quais você se submeterá. A nossa intenção não é de assustá-lo, e sim de informá-lo adequadamente para que você tome uma decisão consciente e possa optar ou não pela participação nesse estudo.

Esse é um estudo diagnóstico que objetiva a detecção precoce de alterações nos nervos periféricos ocasionados, principalmente pelo uso das drogas quimioterápicas necessárias para o tratamento de sua doença básica. De nenhuma forma interfere em seu tratamento convencional, bem como não modifica seu diagnóstico.

Você necessitará permanecer no hospital por um período aproximado de 4 a 8 semanas, e este procedimento não provocará alteração no seu calendário. Para a realização desse estudo, no momento de sua admissão, realizaremos um teste de condução nervosa, o qual constará de colocação de eletrodos (plaquinhas de metal) na superfície de seus membros (braços e pernas) e posterior descarga elétrica (semelhante a um pequeno choque), em um membro de cada vez. Não há nenhum risco na realização deste exame, bem como não há complicações posteriores. O mesmo procedimento deverá ser repetido no decorrer de sua internação e após a sua alta, somente quando for necessário o seu retorno devido ao transplante. Não influenciaremos na sua evolução normal.

A continuidade deste estudo só ocorrerá se for detectado algum distúrbio nesta primeira etapa.

COMPREENSÃO DOS PARTICIPANTES NO PROGRAMA

A) Eu tive a oportunidade de fazer todas as perguntas a respeito destes procedimentos, e todas elas me foram respondidas e compreendidas. Assim, autorizo a Dra. Viviane Flumignan Zétola a realizar este estudo.

B) Eu entendo que a minha participação é voluntária, e portanto posso me retirar a qualquer tempo, não me prejudicando quanto à continuidade do tratamento médico para a minha doença.

C) Eu entendo que meu nome não será revelado em possíveis publicações ou estudos sobre esse projeto.

CONSENTIMENTO:

Baseado no descrito anteriormente, eu consinto em participar deste estudo.

Curitiba, _____

Assinatura do participante ou responsável

Assinatura da testemunha

ANEXO 3

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES

Nº	SEXO	IDADE	COR	DIAGNÓSTICO
1	MASCULINO	17	BRANCA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
2	MASCULINO	23	BRANCA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
3	FEMININO	23	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
4	MASCULINO	25	PARDA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
5	MASCULINO	25	PARDA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
6	FEMININO	26	BRANCA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
7	MASCULINO	40	PARDA	MIELODISPLASIA
8	MASCULINO	42	BRANCA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
9	FEMININO	20	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
10	MASCULINO	28	BRANCA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
11	MASCULINO	30	NEGRA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
12	MASCULINO	27	PARDA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
13	MASCULINO	34	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
14	MASCULINO	33	BRANCA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
15	MASCULINO	31	PARDA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
16	MASCULINO	15	NEGRA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
17	FEMININO	17	PARDA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
18	MASCULINO	21	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
19	FEMININO	24	BRANCA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
20	FEMININO	40	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
21	MASCULINO	22	BRANCA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
22	FEMININO	40	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
23	MASCULINO	25	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
24	FEMININO	29	PARDA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
25	MASCULINO	33	BRANCA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
26	MASCULINO	13	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
27	MASCULINO	15	NEGRA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
28	FEMININO	36	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
29	MASCULINO	39	PARDA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
30	FEMININO	43	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
31	FEMININO	16	BRANCA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
32	FEMININO	53	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
33	MASCULINO	12	BRANCA	LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA
34	MASCULINO	48	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
35	MASCULINO	48	BRANCA	MIELODISPLASIA
36	MASCULINO	25	PARDA	MIELODISPLASIA
37	MASCULINO	36	PARDA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
38	FEMININO	34	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
39	MASCULINO	20	BRANCA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
40	MASCULINO	28	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
41	FEMININO	31	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
42	MASCULINO	17	NEGRA	ANEMIA APLÁSTICA SEVERA
43	FEMININO	24	BRANCA	LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

ANEXO 4**DISTRIBUIÇÃO DOS DADOS LABORATORIAIS SIGNIFICATIVOS
ANTES E APÓS TRANSPLANTE**

Nº	Glicemia pré	Glicemia pós	Albumina pré	Albumina pós
1	115	93	3,8	3,1
2	110	86	3,1	3,4
3	106	141	4,5	3,4
4	123	119	2,8	3,6
5	96	91	3,6	3,8
6	120	91	4,7	3,0
7	108	125	2,8	2,5
8	103	90	3,3	3,2
9	158	98	2,9	2,8
10	109	114	4,2	3,6
11	95	90	3,8	2,8
12	122	158	5,0	3,3
13	92	255	4,3	3,5
14	120	130	3,8	3,8
15	105	123	3,6	3,5
16	94	89	3,1	3,8
17	56	110	5,6	3,7
18	71	102	3,8	2,9
19	96	78	3,7	4,1
20	108	102	3,2	3,0
21	113	137	3,3	3,5
22	100	143	5,1	2,8
23	89	85	4,0	3,0
24	99	120	5,2	3,0
25	98	110	4,2	3,5
26	126	125	3,7	3,0
27	93	153	4,4	3,2
28	106	151	3,2	3,0
29	90	133	4,0	3,0
30	136	144	3,4	2,8
31	71	64	2,4	3,2
32	86	79	4,1	3,1
33	114	107	3,4	3,2
34	141	90	3,3	3,1
35	107	98	2,9	3,0
36	79	78	3,4	3,8
37	109	108	4,3	3,2
38	83	140	4,2	3,2
39	104	85	3,6	3,3
40	128	143	2,9	3,3
41	97	140	3,4	3,3
42	90	90	4,2	4,1
43	61	130	4,0	3,7

ANEXO 5

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES NO ESTUDO DA VCN ANTES E APÓS TRANSPLANTE

Nº	LatD pre	LatD pos	LatP pre	LatP pos	AmpD pre	AmpD pos	AmpP pre	AmpP pos	DurD pre	DurD pos	DurP pre	DurP pos	Vel pre	Vel pos
1	3.40	3.36	7.50	7.92	7070	25000	4870	25000	15.10	13.12	16.60	12.40	61.00	53.70
2	3.44	3.44	8.08	8.58	15000	9000	15000	8000	13.40	13.50	12.30	11.80	52.80	51.50
3	2.56	2.56	6.06	6.96	10100	15900	8130	13400	13.50	10.50	15.40	11.40	62.90	54.50
4	3.36	3.44	7.76	7.84	10000	20000	10000	20000	11.12	11.30	12.40	11.90	57.90	55.60
5	3.36	3.04	7.52	7.60	15000	16000	12500	17000	12.20	15.90	12.00	13.60	57.60	55.90
6	3.44	3.60	7.76	7.84	8000	15000	8000	15000	14.40	15.00	12.60	14.60	53.24	54.20
7	4.08	3.76	7.80	7.60	10000	12000	6000	12000	11.80	12.40	11.40	12.16	59.10	57.29
8	3.28	3.28	8.08	7.92	17500	14000	15000	12000	12.50	9.80	12.30	10.40	52.08	58.18
9	3.04	3.12	7.90	7.60	9000	10000	11000	10000	11.92	13.60	11.28	12.80	45.26	51.30
10	3.28	2.96	7.84	7.76	23000	30000	21500	30000	10.64	13.96	10.64	12.64	54.82	54.16
11	3.44	3.44	8.20	8.04	6000	12000	10000	15000	15.00	13.30	11.20	11.30	57.70	56.50
12	3.12	3.36	7.20	7.44	30000	8000	28000	6000	10.40	15.40	9.84	12.40	58.82	53.90
13	3.20	3.12	7.68	7.12	25000	25000	22000	22800	9.92	10.70	10.00	10.90	55.80	62.50
14	3.12	3.44	7.36	7.06	15000	10000	14000	9000	11.50	14.60	11.20	13.60	58.96	55.20
15	3.20	3.28	7.92	8.00	20000	15200	18000	14700	9.22	11.90	10.00	11.80	61.44	52.96
16	3.28	3.76	8.40	8.30	15000	11100	20000	10700	13.20	16.10	11.80	16.70	54.60	56.10
17	3.76	3.60	8.00	7.76	17000	12800	17000	11900	13.30	16.00	11.80	12.10	56.60	57.69
18	3.08	3.24	7.56	7.28	16200	7070	18000	7070	10.50	13.80	11.10	12.90	55.80	60.60
19	2.80	3.04	6.48	6.68	30000	15300	25000	11300	13.52	10.10	11.28	14.20	57.06	57.69
20	3.12	3.36	7.28	7.60	20200	8000	19000	8000	15.40	12.90	13.30	13.10	57.69	55.40
21	2.86	3.04	6.32	7.92	10900	15900	11100	15500	9.92	15.30	13.60	13.00	69.36	49.18
22	2.88	2.44	6.48	5.92	15500	13700	15700	11000	12.10	13.30	12.60	14.00	61.10	61.78
23	2.92	3.56	7.16	8.28	10900	22500	17300	24700	10.30	14.00	12.60	19.90	61.30	54.02
24	2.68	3.00	6.00	7.16	7070	17000	16900	17400	9.76	14.20	12.50	12.60	63.25	57.69
25	3.08	2.92	7.80	7.64	18300	15000	18300	13100	15.50	13.20	16.00	13.00	54.00	55.00
26	2.92	2.16	7.20	5.68	8800	9400	9000	9130	15.30	12.90	12.70	16.00	49.06	58.23
27	3.80	3.08	9.16	7.12	15500	10700	17700	17000	14.00	14.00	9.00	14.00	49.62	58.16
28	3.44	2.44	7.80	7.00	10100	12000	10100	7500	10.40	12.60	10.10	11.60	50.45	50.43
29	2.64	3.36	7.20	7.20	17500	15000	18000	15000	13.00	13.00	10.50	13.20	58.68	54.60
30	3.04	2.84	7.88	7.60	18200	18200	18200	10000	10.80	13.60	11.50	12.30	50.61	50.42
31	2.36	2.31	4.90	6.08	19900	25500	17400	23300	11.40	10.20	13.40	9.50	90.55	61.00
32	3.24	3.08	7.92	7.56	17300	18800	16000	16600	12.80	14.30	12.20	12.40	50.21	51.33
33	2.56	2.68	6.88	6.40	7330	10100	6730	8130	13.60	11.70	13.00	12.80	50.92	57.79
34	2.64	2.92	7.72	7.20	18000	13400	19000	12600	10.50	11.20	11.10	11.50	54.10	53.73
35	2.92	7.72	7.36	7.72	13400	15800	12000	14700	11.80	1.50	12.40	12.20	55.18	55.30
36	2.84	2.80	6.88	6.96	12800	13900	12500	13100	10.80	11.70	11.20	11.40	56.90	57.69
37	3.24	3.08	7.60	6.64	17700	17700	10000	11000	9.64	11.00	10.50	11.60	55.04	68.82
38	3.12	3.32	6.68	7.32	15600	16600	14700	11000	11.00	12.60	11.40	12.60	59.98	50.00
39	3.04	3.08	7.60	7.32	15000	9270	8900	11700	10.30	9.80	10.20	9.80	52.63	57.78
40	2.80	3.04	6.96	7.36	13900	13700	13100	13100	11.70	12.50	11.40	12.60	57.69	57.87
41	2.60	2.88	6.80	6.68	10300	14900	11000	15000	12.40	12.20	13.20	12.60	55.26	50.00
42	2.72	2.68	6.88	5.88	7600	13900	13700	13300	7.64	10.30	9.52	11.00	65.50	82.81
43	2.48	3.00	5.80	6.72	15400	15000	15500	14500	11.10	9.56	12.00	11.20	70.78	61.82

NERVO MEDIANO MOTOR

ANEXO 6

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES NO ESTUDO DA VCN ANTES E APÓS TRANSPLANTE

No	LatD pre	LatD pos	LatP pre	LatP pos	AmpD pre	AmpD pos	AmpP pre	AmpP pos	DurD pre	DurD pos	DurP pre	DurP pos	Vel pre	Vel pos
1	5,10	6,24	11,80	12,72	12700	10000	12400	12000	16,40	12,80	16,00	11,20	48,40	47,80
2	4,32	4,96	10,80	12,96	12000	8000	13000	9000	12,10	12,60	11,20	12,80	50,10	53,70
3	3,64	4,16	9,42	12,00	5930	10500	8530	6200	10,80	8,27	12,70	9,24	53,60	40,80
4	4,32	4,96	11,84	12,64	6500	9000	5000	6000	11,68	12,20	10,60	12,60	41,80	40,30
5	5,04	6,08	11,52	12,00	14000	10000	14000	11000	12,60	10,20	12,50	13,20	47,80	45,10
6	4,80	4,08	11,52	11,60	12000	13000	12000	12000	11,80	13,70	12,00	15,00	52,08	45,80
7	5,04	4,96	9,92	11,36	11000	8500	9000	8000	15,30	11,44	10,40	12,20	59,40	41,53
8	4,40	4,00	10,32	9,52	8000	11000	8000	9000	11,60	6,90	9,08	8,10	49,83	56,15
9	5,28	5,92	10,60	11,28	7000	6500	7000	6000	12,00	9,60	9,76	8,96	52,63	54,10
10	4,88	4,32	12,00	12,32	14000	12000	10000	11000	10,32	13,20	11,00	11,02	44,24	40,00
11	5,20	4,40	13,20	12,48	8000	9000	8000	10000	12,00	14,30	12,00	12,80	42,50	41,20
12	4,72	5,04	10,80	12,16	11000	10000	16000	9000	14,40	9,60	8,80	9,60	50,98	39,30
13	4,40	3,92	10,00	9,72	25000	13000	23000	12000	8,72	9,96	8,88	11,02	55,35	54,31
14	3,76	5,04	9,20	11,88	10500	10000	8000	9000	8,08	12,20	10,30	12,10	55,14	39,40
15	4,40	4,48	10,08	11,00	30000	16200	25000	14500	8,48	11,80	8,80	11,20	61,61	46,77
16	5,20	6,36	12,16	13,90	11000	10200	10000	8000	10,80	12,50	11,00	13,40	48,80	42,40
17	4,00	4,72	10,08	9,92	14000	13000	8000	10500	12,70	12,60	10,32	11,00	49,34	59,61
18	4,96	4,96	11,00	12,10	4130	6270	12500	5950	11,50	10,20	11,00	12,10	49,60	44,10
19	4,48	5,56	10,64	11,20	3000	4200	3000	3870	11,36	8,50	9,04	8,76	45,45	49,64
20	4,88	4,72	11,20	10,64	6330	8000	5930	8000	11,00	12,80	13,60	13,10	50,63	53,20
21	4,36	4,76	9,60	10,80	6870	8470	6000	7200	11,40	9,88	10,30	10,10	54,38	48,01
22	3,80	3,04	8,44	8,76	14100	16000	12100	12000	10,80	10,50	10,40	9,76	56,00	48,95
23	4,88	5,60	11,20	11,60	19000	25000	15000	16000	10,00	12,40	9,80	14,90	49,00	51,66
24	3,72	4,84	10,20	11,30	4130	9400	3070	8730	8,60	11,00	9,72	10,10	40,12	47,98
25	4,32	3,84	11,00	9,88	5530	5670	3170	4530	9,80	9,76	6,56	14,40	44,10	47,60
26	4,91	3,92	10,30	8,76	7930	5070	7800	7000	10,00	5,60	9,60	9,11	50,50	49,58
27	4,32	5,80	9,64	12,20	8930	3870	10000	4070	11,00	12,80	10,30	14,40	58,27	46,87
28	5,00	4,00	10,60	8,40	7800	10700	8470	10500	11,70	12,70	12,80	11,00	55,00	62,50
29	3,56	4,56	9,52	10,16	5470	10000	9870	9000	7,00	11,60	9,00	11,40	47,81	48,20
30	4,08	4,40	9,96	11,60	11300	6930	10500	3500	10,90	12,30	10,00	13,50	49,31	41,66
31	3,44	3,70	8,80	8,36	16000	13100	15000	12000	9,98	9,00	11,70	9,00	55,97	60,00
32	4,12	4,51	11,60	10,00	9070	6470	4870	6330	10,90	10,90	8,32	10,00	48,79	51,00
33	5,36	4,16	11,40	10,00	3200	4130	3200	4130	10,84	2,70	9,90	7,32	48,01	47,94
34	3,76	3,52	11,70	9,76	7600	4730	6470	4330	11,30	7,36	8,20	8,72	42,80	48,07
35	4,44	4,04	10,80	11,20	12800	11800	9000	6300	9,96	9,00	10,00	9,00	48,74	39,80
36	4,40	4,32	10,60	10,30	5270	12000	5600	15200	10,40	10,20	9,48	11,00	49,30	48,49
37	4,16	4,04	12,20	10,70	9400	9600	8270	10100	9,00	10,80	9,60	11,00	40,29	48,79
38	3,28	3,08	8,03	9,03	8000	7600	7200	6730	8,76	8,96	10,00	9,64	52,63	48,73
39	3,88	4,04	9,96	10,20	12900	12900	9870	10300	8,60	9,27	10,00	9,60	47,69	45,45
40	4,32	4,80	10,30	10,40	12000	16700	15200	18500	10,20	11,30	11,00	12,00	48,49	50,89
41	3,24	4,48	8,56	9,64	9470	4200	8270	3930	13,20	11,40	12,00	11,50	51,69	47,48
42	3,76	2,72	9,44	10,50	14500	13400	11700	8600	9,03	10,30	10,10	10,00	61,61	47,55
43	3,60	3,16	9,55	9,24	11400	6130	10800	5670	9,64	11,50	10,10	11,50	45,37	46,87

NERVO FIBULAR PROFUNDO

ANEXO 7

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES NO ESTUDO DA VCN ANTES E APÓS TRANSPLANTE

Nº	LatD pre	LatD pos	LatP pre	LatP pos	AmpD pre	AmpD pos	AmpP pre	AmpP pos	DurD pre	DurD pos	DurP pre	DurP pos	Vel pre	Vel pos
1	5,16	7,04	14,50	16,40	21500	22500	19300	25000	12,60	13,30	12,60	13,30	43,80	42,70
2	4,26	5,76	13,30	13,60	27000	8000	23000	12000	12,40	13,60	13,70	13,40	45,60	48,40
3	3,48	4,20	10,40	14,30	10100	24500	10700	19300	10,20	9,11	12,00	10,40	59,20	44,40
4	5,00	5,92	13,80	15,84	12000	17500	12000	20000	11,68	12,20	11,80	12,60	48,80	51,20
5	6,00	4,80	15,00	15,44	25000	20000	25000	17500	13,40	12,80	12,80	14,00	46,60	42,20
6	4,88	5,20	14,60	13,40	9000	11000	8000	10000	13,70	12,40	14,80	13,20	45,70	53,04
7	4,88	3,76	13,28	13,20	20000	10000	20000	8000	13,70	12,96	12,40	16,00	47,60	43,44
8	5,76	4,72	12,60	12,50	15000	17000	10000	15000	12,40	8,50	11,40	9,20	57,74	52,69
9	5,52	5,20	12,60	14,32	20000	38000	25000	35000	11,80	10,80	16,20	12,40	50,14	42,70
10	5,20	4,15	15,00	13,00	28000	15000	22000	10000	11,60	13,20	11,00	14,00	40,81	48,58
11	5,68	6,32	15,40	15,20	20000	20000	17500	25000	12,50	11,10	14,80	13,00	46,20	49,50
12	5,52	4,72	13,00	13,60	30000	6000	25000	25000	7,52	14,70	10,40	12,20	52,80	43,30
13	4,48	3,10	12,16	11,20	18000	14500	15000	13300	12,16	11,20	10,40	14,20	50,78	51,23
14	5,04	5,60	12,60	14,40	35000	6000	28000	15000	12,08	11,70	9,08	5,00	55,55	43,10
15	4,80	4,96	12,40	14,00	10000	17700	10000	14300	11,20	11,20	13,00	12,10	55,26	45,90
16	4,56	5,28	14,40	16,60	20000	11200	23000	12000	11,80	14,60	15,20	15,50	45,70	42,40
17	3,60	4,84	11,20	13,80	14000	15700	15000	15800	14,00	14,80	14,80	12,90	52,63	46,87
18	4,68	5,88	14,10	13,80	27000	20200	23000	20200	11,80	12,20	12,70	12,00	47,20	49,80
19	4,00	5,92	11,20	12,20	25000	26300	17000	27300	13,28	9,70	13,80	15,10	51,38	62,10
20	4,48	5,52	14,05	13,40	28700	9000	18200	12000	9,68	12,70	12,80	12,80	42,84	57,70
21	4,48	4,32	13,80	14,40	34000	38000	27000	31200	11,30	13,60	12,60	14,60	48,28	45,63
22	3,44	2,76	10,70	10,00	39500	16700	35800	8870	10,50	13,50	10,20	15,10	52,30	55,24
23	4,84	8,12	14,80	16,70	19800	16000	20000	15000	9,40	11,80	9,40	11,80	49,10	51,86
24	2,96	5,32	12,40	14,90	22800	30700	12300	20300	8,72	14,40	7,40	16,10	41,31	43,84
25	4,08	3,04	13,20	11,50	23200	18700	16000	15900	11,60	12,60	15,60	15,50	49,80	53,10
26	4,76	3,92	12,60	10,60	21800	17300	17000	9000	10,90	9,32	11,60	10,10	48,46	47,90
27	3,96	5,88	11,20	13,50	37000	22000	30800	20000	11,50	12,70	13,10	15,10	58,01	51,18
28	5,04	4,44	12,20	12,20	24200	23000	19300	19800	10,60	9,72	14,50	12,40	56,56	50,90
29	3,76	5,36	11,80	12,00	25700	25000	19800	25000	8,19	10,40	9,00	12,00	53,48	56,40
30	3,96	4,04	11,40	13,00	21800	14300	16500	11600	9,96	10,90	11,30	13,10	51,72	45,20
31	3,92	2,64	9,90	10,90	21000	21500	6800	11080	6,06	8,90	15,80	9,00	61,03	48,40
32	4,84	3,80	14,50	11,80	24300	25000	5870	14000	8,90	8,52	10,30	11,10	38,54	48,12
33	5,44	3,48	13,00	10,60	13400	10900	12800	9800	12,50	10,20	14,10	11,00	44,97	53,37
34	4,55	4,08	13,40	11,70	7600	18100	5270	14900	7,80	10,40	11,10	11,00	58,70	49,86
35	3,76	3,48	12,50	13,70	23200	16300	9170	8200	9,72	11,20	11,50	11,40	49,77	45,98
36	3,44	3,40	10,90	10,60	13700	16100	13200	7130	9,52	10,90	13,30	13,00	54,95	65,27
37	3,88	3,50	13,20	11,20	18500	17600	11300	16100	9,76	12,10	11,90	15,20	49,35	59,74
38	3,28	3,80	10,60	8,00	27700	28800	19000	17900	10,80	10,60	11,00	16,00	52,59	92,85
39	3,68	4,20	10,40	11,80	17800	26500	14500	12100	9,32	8,96	13,70	11,70	63,98	56,57
40	3,40	3,44	10,60	9,40	16100	13900	7130	10900	10,90	9,48	13,00	13,00	65,27	73,82
41	3,08	2,88	9,68	7,88	25500	11000	16000	7000	9,76	9,96	10,20	10,20	59,09	80,00
42	3,72	3,44	9,00	8,60	11300	16300	10900	9600	7,64	8,00	13,10	11,50	91,85	93,02
43	2,72	3,20	10,40	10,50	19000	10500	9130	11300	9,11	10,70	11,00	13,10	54,68	58,21

NERVO TIBIAL POSTERIOR

ANEXO 8

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES NO ESTUDO DA VCN ANTES E APÓS TRANSPLANTE

Nº	LatD pre	LatD pos	LatP pre	LatP pos	AmpD pre	AmpD pos	AmpP pre	AmpP pos	DurD pre	DurD pos	DurP pre	DurP pos	Vel pre	Vel pos
1	3,16	2,80	7,40	7,52	59	80	43	60	3,60	3,30	2,76	3,10	55,40	51,90
2	3,10	3,28	7,44	7,36	60	30	30	30	2,40	1,90	2,00	2,20	57,70	64,90
3	2,28	2,32	5,32	6,80	46	34	34	23	2,74	2,40	3,04	2,48	72,40	53,60
4	3,12	3,40	7,52	7,80	80	60	45	40	2,60	2,60	2,40	2,60	57,90	55,60
5	2,64	2,80	6,80	7,36	40	50	30	40	1,70	2,10	1,50	1,70	57,60	55,90
6	2,88	3,04	6,80	7,20	40	50	20	30	1,90	1,90	1,70	1,80	58,67	55,20
7	2,64	2,24	7,04	6,16	30	25	15	20	2,30	2,72	15,00	2,00	50,00	56,12
8	2,88	3,12	6,56	7,60	20	20	15	21	1,70	1,60	2,30	2,10	67,90	60,26
9	2,48	2,48	6,00	6,32	50	40	20	20	5,84	2,00	1,50	1,90	62,50	59,80
10	2,64	2,32	6,88	7,04	60	40	40	18	2,80	2,08	2,96	2,08	61,32	52,96
11	3,76	2,88	8,00	8,32	20	20	15	15	1,50	1,70	2,20	1,60	64,80	50,00
12	2,32	2,56	5,52	6,88	30	30	20	10	2,32	2,20	2,72	1,60	75,00	50,90
13	2,32	2,88	6,56	7,00	40	54	25	23	2,32	1,88	2,56	1,92	58,96	60,67
14	2,64	3,04	6,72	6,32	85	20	40	15	2,42	1,40	2,80	1,70	61,27	60,90
15	2,56	2,68	7,04	6,76	40	66	25	38	2,24	2,12	1,94	2,20	64,73	63,72
16	2,88	3,20	8,18	7,80	40	59	30	27	2,64	2,70	2,56	2,76	52,80	55,40
17	3,20	2,72	7,04	6,60	30	53	20	32	1,02	2,31	1,68	2,48	52,08	61,85
18	2,44	2,68	6,60	6,60	58	55	24	22	1,50	1,40	1,50	1,40	60,00	62,50
19	2,60	2,80	6,00	6,28	30	30	20	22	1,90	2,00	1,50	1,60	61,76	60,34
20	2,40	3,12	3,60	6,00	41	50	41	50	2,12	2,10	3,12	2,60	76,92	66,70
21	2,16	2,60	5,68	6,88	39	72	26	42	1,20	3,28	1,60	3,24	68,18	56,07
22	2,16	2,08	5,16	5,28	49	52	34	20	1,40	1,20	1,80	1,56	73,30	67,18
23	2,56	3,12	6,64	7,20	68	60	44	46	2,10	7,16	2,40	3,92	63,70	62,50
24	5,32	2,80	8,04	6,88	31	39	22	30	1,40	1,68	1,60	2,16	77,20	58,82
25	2,52	2,60	7,56	7,08	37	31	23	25	3,50	2,52	3,76	3,32	50,50	58,00
26	2,56	2,12	6,52	4,72	50	37	20	22	2,56	1,28	2,40	2,20	53,03	78,84
27	2,88	2,84	6,92	6,92	50	93	33	53	1,00	3,36	2,40	3,06	65,84	57,59
28	3,20	2,31	6,52	5,96	59	30	31	25	2,44	1,92	2,36	2,04	66,26	63,01
29	2,27	3,04	6,24	6,24	57	50	32	30	1,96	2,40	2,44	2,60	62,97	65,60
30	2,92	2,52	7,04	7,20	49	34	28	20	2,56	1,92	3,44	2,84	59,46	51,28
31	2,12	2,00	5,54	6,02	98	78	57	53	1,72	1,20	1,94	2,20	67,25	56,30
32	2,84	2,68	6,84	6,28	42	46	30	31	1,68	2,04	2,00	2,08	58,75	63,88
33	2,56	2,16	6,20	5,08	39	39	19	27	1,80	2,00	1,84	2,70	60,43	73,63
34	2,44	2,40	7,04	6,36	44	39	24	24	1,80	2,20	2,20	2,44	59,70	58,08
35	2,88	3,40	6,88	7,00	33	42	25	35	2,04	2,70	2,52	2,50	61,52	69,44
36	2,64	2,00	6,40	5,64	41	51	25	28	1,84	1,68	2,48	1,88	49,30	65,93
37	2,64	2,60	6,00	6,84	56	42	32	25	2,00	1,64	2,88	2,16	71,42	57,78
38	2,44	2,44	5,96	6,20	63	79	40	51	1,52	3,64	1,28	3,20	59,65	53,19
39	2,27	2,24	6,48	6,00	42	36	24	30	1,92	1,60	1,88	1,72	57,00	65,15
40	2,00	2,08	5,64	6,00	51	49	28	34	1,68	1,76	1,88	1,88	65,93	63,77
41	2,16	2,56	4,88	6,32	55	53	44	31	1,92	1,48	2,44	1,68	77,20	55,85
42	2,56	2,76	6,56	6,56	61	53	41	41	2,24	1,88	2,27	2,64	68,80	69,73
43	2,04	2,27	4,80	5,12	60	50	30	35	1,92	1,48	2,40	2,68	85,14	80,70

NERVO MEDIANO SENSITIVO

ANEXO 9

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES NO ESTUDO DA VCN ANTES E APÓS TRANSPLANTE

Nº	LatD pre	LatD pos	LatP pre	LatP pos	AmpD pre	AmpD pos	AmpP pre	AmpP pos	DurD pre	DurD pos	DurP pre	DurP pos	Vel pre	Vel pos
1	2,04	2,80	3,88	5,92	28	40	18	20	1,76	1,90	1,84	1,60	44,60	49,60
2	2,28	2,72	4,04	5,52	31	30	19	20	2,24	1,60	2,36	2,00	43,80	53,30
3	2,24	2,92	3,56	4,36	45	10	40	23	2,12	1,36	2,24	1,60	53,00	55,60
4	2,00	2,72	4,88	5,84	38	30	20	10	1,28	1,50	1,70	1,36	48,60	51,12
5	3,04	2,64	5,84	5,66	20	20	20	10	1,50	1,50	1,80	1,30	53,50	60,60
6	2,40	3,12	4,72	7,54	30	30	10	10	1,60	1,66	1,50	1,68	60,30	35,22
7	2,64	2,16	5,20	3,92	30	20	15	18	1,60	1,92	1,70	1,84	54,60	71,00
8	2,08	2,64	5,68	5,52	22	20	10	15	1,40	1,76	1,60	2,24	47,00	48,61
9	2,56	2,40	5,52	5,84	50	60	30	30	1,68	1,60	1,92	1,80	47,29	43,60
10	2,08	3,06	5,20	6,32	20	10	18	20	1,80	1,28	1,76	1,60	44,58	51,47
11	3,20	2,90	7,04	6,02	20	15	18	20	1,60	1,60	1,80	1,50	42,64	49,60
12	2,32	2,80	5,04	5,60	16	30	10	20	2,16	1,70	2,64	1,70	53,30	50,00
13	2,64	2,00	5,20	5,20	35	32	10	10	2,24	1,50	2,00	1,80	54,68	43,75
14	1,84	2,40	3,92	4,88	30	30	20	25	1,30	1,80	1,60	1,40	67,30	56,40
15	2,72	2,80	5,04	6,36	20	24	20	16	1,60	1,60	1,12	1,40	51,72	49,15
16	1,84	3,12	4,46	6,88	40	45	30	19	2,10	1,30	1,70	1,90	53,40	47,87
17	1,84	2,36	4,64	5,36	20	22	15	13	1,04	1,40	1,36	1,80	50,00	55,00
18	2,92	2,70	5,76	5,50	26	30	27	20	1,20	1,90	1,72	1,80	49,29	53,50
19	3,40	2,90	3,92	5,80	20	34	23	20	2,00	1,90	1,60	2,20	26,92	55,17
20	3,04	2,96	6,52	5,76	27	40	21	20	1,52	1,92	1,80	2,24	44,54	50,00
21	2,08	2,36	4,68	5,52	23	40	19	19	1,70	2,08	1,60	2,27	57,69	44,30
22	3,08	1,36	5,84	3,72	24	22	11	16	1,40	1,28	1,40	1,52	56,10	59,32
23	2,18	2,84	5,28	7,24	18	12	15	10	1,30	1,80	1,60	1,68	48,30	36,63
24	2,96	2,40	6,28	6,40	16	36	27	14	1,68	2,20	1,84	0,70	43,67	31,25
25	1,60	1,80	4,40	4,20	30	30	45	36	2,08	1,60	1,08	1,90	50,00	58,33
26	2,68	1,76	5,56	5,68	33	18	15	10	1,32	1,08	1,64	0,90	48,61	40,81
27	1,68	2,00	4,59	5,40	52	32	35	20	1,64	1,70	1,72	2,20	48,10	47,05
28	3,04	1,72	6,48	5,16	35	35	16	27	1,30	1,48	1,90	1,56	50,87	42,15
29	2,31	2,80	4,36	4,88	21	40	27	10	1,20	1,52	1,64	1,12	62,77	72,10
30	2,04	2,52	5,24	5,48	35	15	13	22	1,56	0,96	1,60	2,44	46,87	54,05
31	1,36	2,08	4,28	4,68	20	54	21	22	0,96	1,10	1,28	1,20	53,08	61,50
32	2,08	1,64	5,12	5,44	20	29	18	29	1,60	1,36	1,80	1,64	47,69	39,47
33	2,64	1,48	4,72	4,12	22	32	19	15	1,15	1,08	1,40	1,56	72,11	60,60
34	1,60	2,16	4,88	4,44	22	11	22	11	0,84	1,12	1,40	1,48	45,73	61,40
35	2,48	2,40	5,40	5,05	20	12	17	12	1,60	2,60	2,16	2,00	51,36	54,83
36	2,16	1,52	4,96	5,08	13	35	13	21	0,76	1,08	1,20	1,29	64,28	50,56
37	2,20	2,04	5,60	4,88	27	13	57	9	1,60	0,84	1,60	0,80	41,17	45,77
38	2,68	2,31	4,96	5,08	28	39	14	13	1,28	1,36	1,24	1,36	52,63	50,54
39	1,90	2,40	5,09	5,24	27	32	24	19	1,20	1,20	1,30	1,64	50,15	63,38
40	1,52	2,36	5,08	5,00	35	43	21	24	1,08	1,08	1,29	1,20	50,56	60,60
41	2,48	2,52	4,63	5,44	27	15	17	14	1,32	1,24	2,20	1,72	65,11	58,21
42	2,52	2,80	4,72	5,09	33	22	20	19	1,20	1,00	1,48	1,80	54,54	78,60
43	2,31	1,92	4,36	4,59	21	19	27	13	1,20	1,12	1,64	1,40	62,77	56,17

NERVO SURAL